Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik – Klinik A –
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)

Ätiologie und Klinik der Digitalisintoxikation

Eine retrospektive Studie an 270 Patienten mit Glykosidintoxikation

DISSERTATION

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

vorgelegt von

CHRISTOPH OZDOBA

1981

Cornell University Library

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik – Klinik A –
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)

Ätiologie und Klinik der Digitalisintoxikation

Eine retrospektive Studie an 270 Patienten mit Glykosidintoxikation

DISSERTATION

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

vorgelegt von

CHRISTOPH OZDOBA

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. med.
H. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. med.
B. Grabensee
Korreferent
gez.: Prof. Dr. med.
H.J. Jesdinsky

Meinen Eltern

gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik	2
	2.1. Auswahlkriterien für die in die Untersuchung einbezogenen Patienten	2
	2.1.1. Bestimmung des Grenzwertes der Intoxikation	2
	2.1.1.1. Radioimmunoassay	2
	2.1.2. Auswahl der Patienten	3
	2.2. In der Untersuchung berücksichtigte Parameter	3
	2.2.1. Allgemeine Daten	3
	2.2.2. Laborparameter	5
	2.2.3. Glykosidpräparat	5
	2.2.4. EKG	5
	2.2.5. Andere, gleichzeitig verabreichte Medikamente	6
	2.3. Auswertung - Statistik	6
	2.3.1. Zur Auswertung benutzte Rechenanlage und Programme	7
3.	Patientengut und Ergebnisse	7
	3.1. Alters - und Geschlechterverteilung der Patienten	8
	3.2. Diagnosen und Todesursachen	1o
	3.3. Vordigitalisierung und verwendete Glykosidpräparate	2o
	3.4. Laborwerte - Altersverteilung, Vergleich mit Normwerten, Korrelationen ...	21
	3.5. Einfluß anderer Medikamente	32
	3.6. EKG - Auswertung	36
	3.7. Suizidversuche - Einzelfallbeschreibung	44

Seite

4. Diskussion 49
4.1. Diskussion der Methodik 49
4.2. Diskussion der Ergebnisse 59

5. Zusammenfassung 88

Literaturverzeichnis ..... nach Seite 9o

1. Einleitung

Die Therapie mit Digitalisglykosiden beinhaltet auch heute noch die Gefahr des Auftretens unerwünschter Neben - wirkungen.

Diese lassen sich grundsätzlich einteilen in kardiale (Bradykardie, Arrhythmien, Repolarisationsstörungen im EKG) und extrakardiale Nebenwirkungen, wobei sich die letz - teren in gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen, Durch - fälle) und zentralnervöse (Depression, Schwindel, Seh - störungen u.a.) Symptome differenzieren lassen.

Derartige Symptome als Nebenwirkung unter Glykosidthe - rapie sind in der Literatur bereits seit langem bekannt und beschrieben (Ciresa 1969, Beller 1971, Fisch 1971, Howard 1973, Risler 1975, Grabensee 1976, Doering 1977, Kochsiek 1977, Flasch 1981) .

Die Angaben über die prozentuale Häufigkeit des Auftre - tens solcher Intoxikationserscheinungen unter Digitalisthe - rapie in der Literatur variieren; Bodem (1975) gibt z.B. 7 bis 22 %, Kochsiek (1977) bis zu 35 % an.

Flasch und Flasch fanden in einer vergleichenden Unter - suchung (1981) von 64 Studien die Digitalisglykoside in der Reihenfolge der relativen Häufigkeiten von Arzneimit - tel - Nebenwirkungen im Mittel an 8. Stelle und weisen auf die Schwierigkeiten eines solchen Vergleiches hin, die durch die Berücksichtigung von Daten verschiedener Kliniken mit unterschiedlichem Verordnungsmuster entstehen.

Im Durchschnitt fanden die genannten Autoren in der Li - teratur Nebenwirkungshäufigkeiten von 9 % (o - 26 %) für Digoxin und von 14 % (5,8 - 2o,4 %) für Digitoxin bei stationär behandelten Patienten.

Diese Werte verschieben sich bei ausschließlicher Berück - sichtigung von Studien mit hinreichend dokumentierter und vergleichbarer Methodik auf 6 % (Digoxin im deutschsprachi - gen Raum) und 5,8 % für Digitoxin (eine norwegische Studie) .

Die Bedeutung selbst relativ kleiner Intoxikationsraten wird deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß in der Bun - desrepublik Deutschland pro Jahr ca. 3,3 Millionen Patienten

Digitalis verschrieben wird (Eschrich 1979) und daß 2o % der erwachsenen Patienten, die ständig ärztlich behandelt werden, Digitalis - Präparate einnehmen (Bodem 1975) .

In dieser Studie soll der Versuch unternommen werden, an - hand vorliegender klinischer Daten eine Vielzahl unterschied - licher Parameter (Laborwerte, hauptsächlich zur Beurtei - lung der Nierenfunktion; EKG's; andere Medikamente) des selben Patienten in der Diskussion des klinischen Erschei - nungsbildes der Digitalisintoxikation, aber auch ihrer mög - lichen Genese, zu berücksichtigen.

2. Methodik

2.1. Auswahlkriterien für die in die Untersuchung einbezo - genen Patienten

2.1.1. Bestimmung des Grenzwertes der Intoxikation

Der Normalwert des Serumdigoxinspiegels wird vom zustän - digen Labor der Medizinischen Kliniken der Universität Düs - seldorf, in dem alle hier verwendeten Bestimmungen durch - geführt wurden, mit

1,4 ± o,4 ng / ml Serum

angegeben (Grabensee 1976) .

Als untere Grenze für die Digoxinintoxikation wurde ein Serumdigoxinspiegel von 2,5 ng/ml Serum definiert.

Für die Bewertung des Digitoxinspiegels im Serum gelten folgende Werte :

Normalwert bei einer Tagesdosis von o,1 mg Digitoxin :

27,5 ± 8,5 ng / ml Serum;

bei einer Tagesdosis von o,14 mg Digitoxin :

33,5 ± 5,5 ng / ml Serum (nach: Peters et al. 1974) .

Der Grenzwert für die Digitoxinintoxikation wurde mit 5o,o ng/ml Serum festgelegt.

2.1.1.1. Radioimmunoassay

Die technische Durchführung des Radioimmunoassay zur Gly - kosidspiegelbestimmung ist in der Literatur beschrieben.

Detaillierte Angaben zur Digoxinspiegelbestimmung finden sich bei Grosse - Brockhoff et al. (1973) , die Methodik der Digitoxinspiegelbestimmung ist bei Peters et al. (1974) beschrieben.

2.1.2. Auswahl der Patienten

Der Erhebungszeitraum erstreckte sich von 1973 (Einführung des Radioimmunoassay zur Serum - Glykosidspiegelbestimmung als jederzeit verfügbare Routineuntersuchung in den Klinischen Anstalten der Universität Düsseldorf) bis Ende 1979.

Pro Jahr wurden ca. 1ooo Digitoxin - Serumspiegel (davon ca. 5o % für wissenschaftliche Zwecke) und 3ooo Digoxin - Serumspiegel bestimmt (Peters 1978) .

Den oben genannten Bedingungen für eine Wertung des jeweiligen Falles als Glykosidintoxikation entsprachen ca. 3oo Fälle.

Berücksichtigt wurden ausschließlich Patienten aus den Medizinischen Kliniken (A - E) der Universität Düsseldorf.

Nach Durchsicht der betreffenden Patientenakten verblieben für diese Studie 27o Patienten, davon 255 mit einer Digoxin - und 15 mit einer Digitoxin - Intoxikation (≙ 94,4 % : 5,6 % des gesamten Patientengutes) .

2.2. In der Untersuchung berücksichtigte Parameter

Ein Muster des Erhebungsbogens, in den die aus den Patientenakten ermittelten Daten eingetragen wurden, findet sich auf Seite 4.

Die gewählte Darstellungsweise erleichtert die spätere Dateneingabe in die elektronische Rechenanlage.

2.2.1. Allgemeine Daten

Von jedem Patienten wurden Alter, Geschlecht und, soweit angegeben, Gewicht berücksichtigt.

Außerdem wurde festgehalten, welche Krankheiten bei den betreffenden Patienten vorlagen. Für die Auswertung wurden maximal 3 verschiedene Diagnosen berücksichtigt.

Im Falle eines Exitus letalis wurde zusätzlich die Todesursache vermerkt.

Lfd. Nr.	Akte Nr.

Name :

Alter : Jahre Geschlecht : Gewicht :

Diagnose :	Verlauf : O entlassen O verstorben an .....

GLYKOSIDPRÄPARAT

Handelsname	Dosis mg/d	seit	Glykosidspiegel ng/ml	Datum

LABOR

Kreatinin i.S. mg%	Kreatinin Clear. ml/min	Harnstoff mg%	K^+ mval/l	Albumin i.S. g%

EKG

Datum	f	PQ	QT	Befund

MEDIKAMENTE

zuhause	in der Klinik

2.2.2. Laborparameter

Von jedem Patienten wurden folgende Laborparameter, die, soweit möglich, am gleichen Tag wie der Serumglykosidspiegel bestimmt worden sein sollten, erhoben :

Kreatinin im Serum, Kreatininclearance, Harnstoff, K^+ sowie die Albuminfraktion im Serum.

Da eine Kreatininclearancebestimmung nur bei relativ we - nigen Patienten vorlag, wurde die Kreatininclearance in allen Fällen nach der von Cockcroft und Gault (1976) angege - benen Formel rechnerisch bestimmt.

2.2.3. Glykosidpräparat

Erhoben wurden hierzu folgende Daten :
eventuelle Vordigitalisierung vor Einlieferung in die Klinik, Handelsname des eingenommenen Glykosidpräparates sowie die Dosierung in mg / d .

Weiterhin wurde der (bei mehreren Bestimmungen höchste) Serumglykosidspiegel in ng / ml Serum vermerkt.

2.2.4. EKG

Von fast allen Patienten stand ein EKG zur Verfügung, das innerhalb eines Zeitraumes von nicht mehr als $\pm$ 2 Tagen vom Datum der Serumglykosidspiegelbestimmung angefertigt wurde.

Weiterhin wurde von jedem Patienten ein deutlich nach dem Datum der Serumglykosidspiegelbestimmung angefertigtes EKG - soweit vorhanden - in die Untersuchung einbezogen.

Alle EKG's wurden nach dem gleichen Schema ausgewertet : Berücksichtigt wurde jeweils die Herzfrequenz, die PQ - und die QT - Zeit sowie das Vorhandensein oder Fehlen folgender Parameter :

1. Sinusrhythmus
2. Vorhoftachykardie ($f \geq 12o$ / min) mit wechselnder Überleitung
3. AV - Knoten - Rhythmus

4. Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern
5. AV - Block 1. Grades (PQ - Zeit ≥ o,2o s)
6. AV - Block 2. Grades / Wenckebach'sche Periodik
7. AV - Block 2. Grades / Mobitz - Block
8. AV - Block 3. Grades mit Vorhof - Kammer - Dis - soziation
9. Sinu - atrialer Block
1o. Innenschichtschädigungszeichen in Form muldenförmig descendierender ST - Strecken - Senkungen; links präcordial (V_4 - V_6)
11. wie vor; rechts präcordial (V_1 - V_3)
12. wie vor; in den Extremitätenableitungen (I - III, aVR/L/F)
13. andere Kammerendteilveränderungen
14. monomorphe Extrasystolen
15. polymorphe Extrasystolen
16. Bigeminus
17. Kammerflimmern
18. Rechtsschenkelblock
19. Linksschenkelblock

2.2.5. Andere, gleichzeitig verabreichte Medikamente

Zur Überprüfung von Interaktionen zwischen Digitalisgly - kosiden und anderen Pharmaka wurde bei den hier berücksich - tigten Patienten jeweils vermerkt, ob der betreffende Patient gleichzeitig mit dem Glykosidpräparat ein Diureticum und/oder ein Antiarrhythmicum eingenommen hatte.

2.3. Auswertung - Statistik

Die Auswertung des aus den Klinikakten gewonnenen Daten - materials erfolgte wegen der relativ großen Patientenzahl und der Vielzahl erfaßter Parameter mit Hilfe verschiedener Computerprogramme.

2.3.1. Zur Auswertung benutzte Rechenanlage und Programme

Alle Berechnungen wurden mit einer Datenverarbeitungs - anlage vom Typ Telefunken TR 445 im Rechenzentrum der Uni - versität Düsseldorf durchgeführt.

Sämtliche verwendeten Programme sind dem Programmpaket BMDP (Biomedical Computer Programs, P - Series) in der Fassung vom April 1977 entnommen.

Dieses Programmpaket, im " Department of Biomathematics " der School of Medicine der University of California, Los Angeles, erstellt, bietet vielfältige Möglichkeiten statis - tischer Auswertung unter besonderer Berücksichtigung medi - zinischer Fragestellungen.

Es umfaßt, unter anderem, rein deskriptive Datenaufarbei - tung sowie statistische Tests, Korrelationsberechnungen und die graphische Darstellung von Abhängigkeiten und Vertei - lungsmustern. Beispiele dazu finden sich in dieser Studie.

Ausführliche Beschreibungen der Programme sind in dem Benutzerhandbuch " BMDP - 77 " (Dixon 1977) enthalten.

In einigen Fällen, in denen die Möglichkeiten des BMDP nicht ausreichten, wurden dem jeweiligen BMDP - Programm Zusatz - Statements in " FORTRAN IV " eingegliedert.

Bei den t - Tests (s.u.) wurden zur Bestimmung der $t_{f;p}$ - Quantile Tabellen aus dem " Taschenbuch der Mathe - matik " (Bronstein und Semendjajew 198o) benutzt.

3. Patientengut und Ergebnisse

Vorbemerkung:

Im tabellarischen Teil dieses Kapitels finden sich häufig Vergleiche der Erwartungswahrscheinlichkeiten des Mittelwertes zweier Stichproben. Dieser Vergleich wird mit Hilfe des soge - nannten " t - Tests " durchgeführt und erlaubt, mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit, Aussagen darüber, ob beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen oder ob signifikante Unterschiede zwischen ihnen bestehen.

Für alle im Folgenden aufgeführten Tabellen, in denen die Ergebnisse von Vergleichen mittels t - Test dargestellt sind, gilt die hier gezeigte Legende :

Tabelle 1 Legende zu den Ergebnissen der t - Tests

Symbol		Bedeutung
-	≙	kein signifikanter Unterschied in den Erwartungswahrscheinlichkeiten der Mittelwerte der beiden Stichproben, d.h., beide Stichproben entstammen derselben Grundgesamtheit
		signifikanter Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von
*	≙	p < 0,05
* *	≙	p < 0,025
* * *	≙	p < 0,01
**	≙	p < 0,005
+	≙	p < 0,001

Ausführliche Erklärungen zur mathematischen Herleitung und Durchführung des t - Tests finden sich bei Kreyszig (1975) sowie Bronstein und Semendjajew (1980) .

3.1. Alters - und Geschlechterverteilung der Patienten

Insgesamt wurden in die Untersuchung 270 Patienten einbezogen. Das Durchschnittsalter betrug 67,5 ± 14,1 (von 15 bis 98) Jahre.

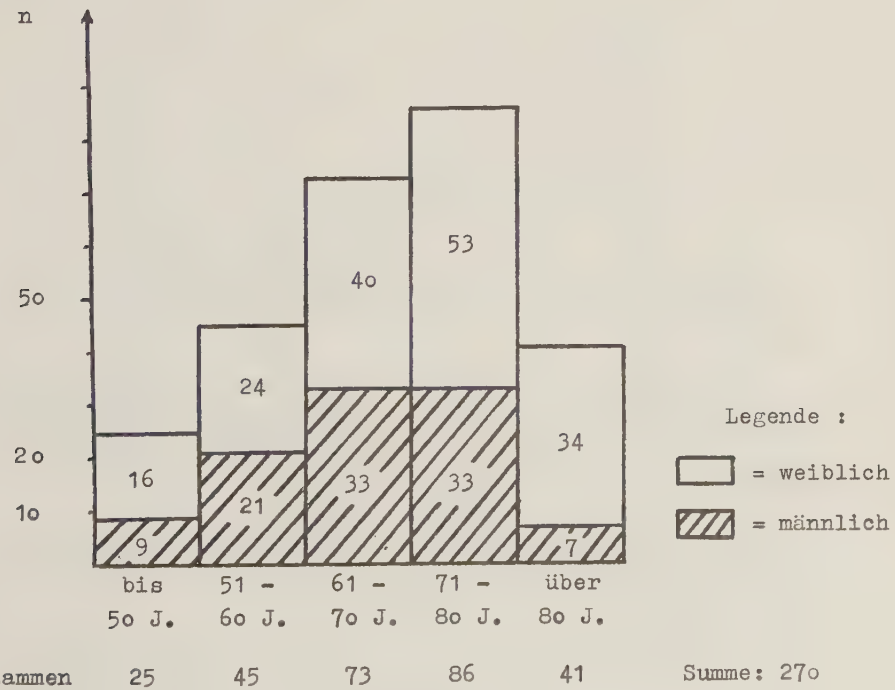
167 Patienten waren Frauen, 103 Männer (≙ 61,9 % : 38,1 %) . Die Geschlechterverteilung bei Gruppierung in 5 Altersklassen zeigen Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 9.

Tabelle 2 Alters - und Geschlechterverteilung der 27o Patienten bei Aufteilung in 5 Altersklassen

Altersklasse	männl.	weibl.	Gesamtzahl
bis 5o Jahre	9	16	25
51 - 6o Jahre	21	24	45
61 - 7o Jahre	33	4o	73
71 - 8o Jahre	33	53	86
über 8o Jahre	7	34	41

Zur besseren Übersichtlichkeit sind diese Werte in der folgenden Graphik noch einmal als Säulendiagramme gezeigt :

Abbildung 1 Alters - und Geschlechterverteilung der 27o Patienten in graphischer Darstellung



3.2. Diagnosen und Todesursachen

Die Diagnosen wurden den in den Akten befindlichen Entlassungsberichten an den Hausarzt bzw. den Obduktionsbefunden aus dem Pathologischen Institut entnommen; die in den Aufnahmeprotokollen festgehaltenen " vorläufigen " oder " Verdachts - " Diagnosen fanden keine Berücksichtigung.

Bei jedem Patienten wurden die drei Hauptleiden berücksichtigt; die folgende Aufstellung zeigt die 11 meistgenannten in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit :

	Diagnose	Anzahl der Nennungen
1.	Herzinsuffizienz	99
2.	Diabetes mellitus	66
3.	chron. Niereninsuffizienz	48
4.	Glykosidintoxikation	44
5.	Hypertonie	42
6.	Herzklappenvitium	33
7.	Herzrhythmusstörungen	31
8.	Myocardinfarkt	29
9.	koronare Herzerkrankung	27
1o. a)	chron. Pyelonephritis	8
b)	Zustand nach Schrittmacher - Implantation	8

(Eine vollständige Aufstellung aller bei dem analysierten Krankengut gefundenen Diagnosen zeigt Tabelle 3 auf Seite 11.)

Es wurde der durchschnittliche Serumdigoxinspiegel jeweils für die Patienten berechnet, die eines der o.g. Krankheitsbilder zeigten, und für jene Gruppe, die nicht an der betreffenden Krankheit litt.

Diese Durchschnittswerte der Serumdigoxinkonzentration wurden dann jeweils paarweise (an einer bestimmten Krankheit leidend ./. nicht an dieser Krankheit erkrankt) mittels des t - Testes miteinander verglichen.

Da die Gesamtzahl der D i g o x i n intoxikationen im untersuchten Kollektiv 255 Fälle betrug, ergibt die Summe " erkrankt " + " nicht erkrankt " für jede der genannten Diagnosen ebenfalls immer 255.

Tabelle 3 Übersicht über die bei den in die Studie einbezogenen Patienten gefundenen Diagnosen

	Diagnose	Anzahl der Nennungen
I.	Herz - / Kreislauf - und Gefäßerkrankungen	
	arterielle Hypertonie	42
	Myo -, Epi - und Pericarditis	4
	Herzrhythmusstörungen	31
	Herzklappenvitium	33
	Herzinsuffizienz	99
	Zustand nach Schrittmacher - Implantation	8
	Koronare Herzerkrankung	27
	Verdacht auf Myocardinfarkt	3
	Myocardinfarkt	29
	Zustand nach Myocardinfarkt	6
	Cor pulmonale	5
	Aortenaneurysma	1
	Herzwandaneurysma	3
	Carotisstenose	1
	Lungenarterienembolie	5
II.	Nierenerkrankungen	
	Hydronephrose	1
	akutes Nierenversagen	6
	chron. Niereninsuffizienz	48
	chron. Pyelonephritis	8
	Zystenniere	1
III.	Lebererkrankungen	1o
IV.	Diabetes mellitus	66
V.	Exogene Intoxikationen	
	Medikamentenintoxikation (ausschließlich Herzglykoside)	3
	Digitalisintoxikation	44
VI.	Sonstige Erkrankungen	15

Die Ergebnisse der t - Tests sind in Tabelle 4 auf Seite 13 wiedergegeben.

Die gefundenen Diagnosen wurden dann nach erkrankten Organsystemen zusammengefaßt; es ergaben sich zwei Gruppen :

a) " Herz - / Kreislauferkrankungen " (worin die Diagnosen " Hypertonie ", " Herzrhythmusstö - rungen ", " Herzklappenvitium ", " Herzinsuffi - zienz ", " Zustand nach Schrittmacher - Implan - tation ", " koronare Herzerkrankung " und " Myocardinfarkt " aufgingen) sowie

b) " Chronische Nierenerkrankungen " (bestehend aus " chronische Pyelonephritis " und " chronische Niereninsuffizienz ") .

Auch hier wurden die jeweiligen Serumdigoxinspiegel je - weils für den Fall des Vorhandenseins und des Fehlens von diesen Gruppen zugehörigen Erkrankungen berechnet.

Die Ergebnisse der hier gleichfalls durchgeführten t - Tests zeigt Tabelle 5.

Schließlich wurden die für die 11 genannten Einzeldiag - nosen sowie für die beiden Gruppen (s.o.) gefundenen Serumdigoxinspiegel, die im Fall des Vorhandenseins des je - weiligen Krankheitsbildes gefunden wurden, alle gegeneinander mittels t - Test auf signifikante Unterschiede untersucht.

Die Resultate dieser Berechnungen finden sich in Tabelle 6 (graphische Darstellung) .

Die Todesursachen wurden in vier Klasser eingeteilt :

1. Herzversagen
2. Herz - / Kreislaufversagen
3. Lungenembolie
4. Andere Ursachen und ohne Angabe .

Zusätzlich ist zur besseren Vergleichbarkeit meist noch der jeweils diskutierte Wert für die Gruppe der nicht ver - storbenen Patienten angegeben.

Die insgesamt fünf obengenannten Gruppen schließen sich gegenseitig aus; jeder Fall wird nur einmal erfaßt.

(Fortsetzung des Textes auf S. 16.)

Tabelle 4 Vergleich des mittleren Serumdigoxinspiegels bei Vorhandensein und bei Fehlen eines bestimmten Krankheitsbildes für die 11 im Untersuchungsgut häufigsten Diagnosen

Legende : $\bar{x} \pm s$: Serumdigoxinkonzentration in ng / ml Serum; Mittelwert ± Standardabweichung

n : Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

Zu den t - Tests s. S. 8

\+ : Werte bei Vorhandensein der jeweiligen Krankheit

\- : Werte bei Nicht - Vorliegen

Diagnose		$\bar{x}$	s	n	t - Test
Hypertonie	+	3,39	1,04	42	-
	-	3,89	2,23	213	
Herzrhyth - musstörungen	+	3,12	0,74	29	⊕
	-	3,89	2,19	226	
Klappenvitium	+	3,50	1,21	28	-
	-	3,84	2,17	227	
Herz - insuffizienz	+	3,30	0,92	94	⊕⊕
	-	4,10	2,49	161	
Zustand nach SM - Implant.	+	3,33	0,69	8	-
	-	3,82	2,12	247	
koronare Herzerkrankung	+	3,53	0,91	25	-
	-	3,83	2,18	230	
Myocardinfarkt	+	4,31	3,29	28	-
	-	3,74	1,89	227	
Nieren - insuffizienz	+	3,68	1,16	46	-
	-	3,83	2,25	209	
Pyelonephritis	+	5,83	5,95	7	⊕⊕
	-	3,75	1,88	248	
Diabetes mellitus	+	3,65	2,17	63	-
	-	3,85	2,07	192	
Digitalis - intoxikation	+	5,09	3,66	38	⊕⊕⊕
	-	3,58	1,58	217	

Tabelle 5 Vergleich des durchschnittlichen Serum - digoxinspiegels bei Vorhandensein und bei Fehlen von Erkrankungen eines Organsystems mittels t - Test

Legende : s. Tabelle 4, S. 13

Erkranktes funktionelles System		Serumdigoxinspiegel $\bar{x}$	s	n	t - Test
chronische Nierenerkrankung	+	3,97	2,45	51	-
	-	3,76	2,oo	2o4	
Herz - / Kreislauferkrankung	+	3,53	1,59	184	§o§
	-	4,52	2,92	71	

Tabelle 6 (S. 15) Vergleich der Mittelwerte der Serumdigoxin - konzentration bei Vorhandensein verschiedener Krankheiten oder Erkrankungen bestimmter Or - gansysteme mittels t - Test

Legende : zu den t - Tests s. S. 8

Die Zahlen 1 - 1o b beziehen sich auf die Aufstellung der häufigsten Diagnosen auf Seite 1o.

Die Bezeichnungen " Niere " sowie " Herz/Krslf " beziehen sich auf die zusammengefaßten Diagnosen (s. S. 12) .

Tabelle 6 Vergleich der Mittelwerte der Serumdigoxin - konzentration bei Vorhandensein verschiedener Krankheiten oder Erkrankungen bestimmter Or - gansysteme mittels t - Test

Legende : s. S. 14

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10a	10b	Niere	Herz/ Krslf
1		-	-	-	-	-	⊕	-	⊕⊕⊕	-	⊕⊕ ⊕⊕	-	-
2	-		-	-	-	⊕	⊕	⊕⊕	⊕⊕⊕	-	⊕⊕ ⊕⊕	⊕	-
3	-	-		-	-	-	-	-	⊕⊕	-	⊕⊕	-	-
4	-	-	-		-	-	⊕⊕ ⊕⊕	⊕⊕	⊕⊕⊕	-	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	-
5	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	⊕	-	-	-		-	-	⊕	-	⊕⊕	-	-
7	⊕	⊕	-	⊕⊕	-	-		-	-	-	-	-	⊕⊕
8	-	⊕⊕	-	⊕⊕	-	-	-		⊕⊕	-	⊕⊕⊕	-	-
9	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	⊕⊕	⊕⊕⊕	-	⊕	-	⊕⊕		⊕⊕	-	-	⊕⊕⊕
10a	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕⊕		⊕⊕⊕	-	-
10b	⊕⊕ ⊕⊕	⊕⊕ ⊕⊕	⊕⊕	⊕⊕⊕	-	⊕⊕	-	⊕⊕⊕	-	⊕⊕⊕		⊕	⊕⊕⊕
Niere	-	⊕	-	⊕⊕⊕	-	-	-	-	-	-	⊕		-
Herz/ Krslf	-	-	-	-	-	-	⊕⊕	-	⊕⊕⊕	-	⊕⊕⊕	-	

In jeder der fünf Gruppen wurde aus den von den einzel - nen Patienten vorliegenden Daten der Mittelwert der Serum - kaliumkonzentration und des Serumglykosidspiegels errech - net.

Bei den Serum - K^+ - Werten wurde der Mittelwert jeweils unter Einbeziehung und unter Auslassung derjenigen Patien - ten berechnet, die ein Glykosidpräparat in suizidaler Ab - sicht eingenommen hatten.

Bei der Bestimmung der mittleren Serumglykosidkonzentra - tion bei verschiedenen Todesursachen wurden zusätzlich die Todesursachen - Kategorien 1 und 2 (s. S. 12) sowie 3 und 4 als " Herz - / Kreislaufversagen " bzw. " Andere Ursachen " zusammengefaßt.

Unter Verwendung dieser gestrafften Klassierung wurde der durchschnittliche Serumdigoxinspiegel für die den beiden Gruppen zugehörigen sowie die nicht verstorbenen Patienten berechnet.

In diese Berechnung sind die Fälle von versuchtem Suizid mit aufgenommen worden.

Alle Mittelwerte wurden zur Feststellung eventuell vor - handener signifikanter Unterschiede paarweise mit Hilfe des t - Testes miteinander verglichen.

Im Folgenden sind die zu den einzelnen Fragestellungen durchgeführten Mittelwertberechnungen sowie die Ergebnisse der t - Tests in tabellarischer Form (Tabelle 7 - 12) dargestellt.

Tabelle 7 Mittlerer Serumglykosidspiegel bei verschiedenen Todesursachen so wie bei den nicht verstorbenen Patienten ohne Einbeziehung der Suizidversuche

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Serumglykosidkonzentration in ng / ml Seru

n : Anzahl der Fälle in der jeweiligen Gruppe

	DIGOXIN			DIGITOXIN		
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
Herzversagen	3,95	1,59	26	---	---	---
Herz-/Kreis - laufversagen	4,12	1,4o	18	56,6	o,o	1
Lungenembolie	3,65	o,86	4	---	---	---
ohne Angabe	3,44	o,97	21	---	---	---
nicht verstor- ben	3,43	1,o7	177	63,o2	8,26	13

Tabelle 8 Ergebnisse der t - Tests auf Unterschiede in den Erwartungswahrscheinlichkeiten der Mittelwerte aus Tabelle 7 (nur für Digoxin berechnet)

Legende : s. S. 8

	Herz - versagen	Herz-/Krslf. versagen	Lungen - embolie	ohne Angabe	nicht verstorben
Herz - versagen		-	-	-	⊕⊕
Herz-/Krslf.- versagen	-		-	⊕	⊕⊕⊕
Lungen - embolie	-	-		-	-
ohne Angabe	-	⊕	-		-
nicht verstorben	⊕⊕	⊕⊕⊕	-	-	

Tabelle 9 Mittlerer Serum - K^+ - Spiegel bei verschiedenen Todesursachen und bei den nicht verstorbenen Patienten (Digoxin - und Digitoxin - Intoxikationen zusammengefaßt)

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Serum - K^+ - Wertes (in mval / l)

n : Anzahl der Fälle in der jeweiligen Gruppe

Patienten, die einen Suizidversuch mit Digitalisglykosiden unternommen hatten,

	mitberücksichtigt			nicht berücksichtigt		
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
Herzversagen	4,66	o,82	27	4,66	o,82	27
Herz-/Krslf.vers.	4,95	1,2o	19	4,95	1,2o	19
Lungenembolie	4,3o	o,56	4	4,3o	o,56	4
ohne Angabe	5,o9	1,5o	22	4,89	1,2o	21
nicht verstorben	4,62	o,75	194	4,62	o,76	187

Tabelle 1o Ergebnisse der t - Tests beim Vergleich der Mittelwerte der Serum - K^+ - Konzentration aus Tabelle 9

Legende : s. S. 8

Da sich die K^+ - Werte für die Todesursachen " Herzversagen " , " Herz - / Kreislaufversagen " und " Lungenembolie " in den Gruppen " einschließlich Suizidversuche " und " ausschließlich Suizidversuche " nicht unterscheiden (s. Tabelle 9) , sind sie nur einmal aufgeführt.

		Herz - versagen	Herz-/Krslf.-versagen	Lungen - embolie	einschl. Suizidversuche: ohne Angabe	einschl. Suizidversuche: nicht verstorben	ausschl. Suizidversuche: ohne Angabe	ausschl. Suizidversuche: nicht verstorben
	Herz-versagen		-	-	-	-	-	-
	Herz-/Krslf.-versagen	-		-	-	⊕	-	⊕
	Lungen-embolie	-	-		-	-	-	-
einschl. Suizidversuche	ohne Angabe	-	-	-		⊕⊕⊕	-	⊕⊕⊕
	nicht verstorben	-	⊕	-	⊕⊕⊕		-	-
ausschl. Suizidversuche	ohne Angabe	-	-	-	-	-		-
	nicht verstorben	-	⊕	-	⊕⊕⊕	-	-	

Tabelle 11 Mittlerer Serumdigoxinspiegel bei den in zwei Gruppen zusammengefaßten Todesursachen und den nicht verstorbenen Patienten unter Ein - beziehung der Fälle von Suizidversuchen

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittlerer Serumdigoxinspiegel $\pm$ Standardabweichung in ng / ml Serum
n : Anzahl der Fälle in der jeweiligen Gruppe

Todesursache	Serumdigoxinspiegel		
	$\bar{x}$	s	n
Herz-/Kreislaufversagen	4,36	2,71	45
andere Ursachen	4,13	3,45	26
nicht verstorben	3,62	1,6o	184

Tabelle 12 Ergebnisse der t - Tests beim Vergleich der in Tabelle 11 wiedergegebenen Mittelwerte der Serumdigoxinkonzentration bei zusammen - gefaßten Todesursachen

Legende : s. S. 8

	Herz-/Krslf.-versagen	andere Ursachen	nicht verstorben
Herz-/Krslf.-versagen		-	⊕⊕⊕
andere Ursachen	-		-
nicht verstorben	⊕⊕⊕	-	

3.3. Vordigitalisierung und verwendete Glykosidpräparate

Von den in dieser Studie untersuchten 27o Patienten mit einer Digitalisintoxikation waren 191 vordigitalisiert (≙ in der Medikamentenanamnese tauchte ein Digitalispräparat als " derzeit eingenommen " auf) ; bei 79 Patienten war die Digitalisbehandlung erst in der Klinik begonnen worden. Dies entspricht einem Verhältnis von 7o,7 % : 29,3 % .

Bezüglich der von den Patienten eingenommenen Präparate ergibt sich folgendes Bild :

Handelsname ®	Wirksubstanz	Anzahl der Patienten absolut	% von 27o
Novodigal/ Novodigal mite	ß - Acetyl - Digoxin	218	8o,7
Lanitop	ß - Methyl - Digoxin	18	6,6
Lanicor	Digoxin	9	3,3
andere und ohne Angabe	- - - -	1o	3,8
Digimerck	Digitoxin	15	5,6

Für die Präparate Novodigal®, Novodigal mite® (die hier getrennt behandelt wurden) , Lanicor®, Lanitop® sowie Digi - merck® wurde der mittlere Serumglykosidspiegel der Patienten bestimmt, die das jeweilige Präparat eingenommen hatten.

Es ergaben sich folgende Werte :

Handelsname ®	mittlere Serumglykosid - konzentration in ng / ml	Anzahl der Patienten
Novodigal	3,77 ± 2,o5	156
Novodigal mite	3,53 ± 1,oo	62
Lanicor	4,39 ± 1,52	9
Lanitop	3,99 ± 2,29	18
Digimerck	62,35 ± 7,87	15

Bei einem Vergleich der verschiedenen Serumdigoxin - spiegel ergab sich nur in einem Fall ein schwach signifi - kanter ($p < 0{,}025$ $\hat{=}$ * *) Unterschied, und zwar zwischen den mittleren Serumspiegeln von Lanicor^{R} und Novodigal mite^{R} .

3.4. Laborwerte - Altersverteilung, Vergleich mit Normwerten, Korrelationen

Die in dieser Untersuchung berücksichtigten Laborwerte und sonstigen Parameter sind :

Alter und Körpergewicht des Patienten; Serumglykosid - spiegel; Harnstoff und K^{+} im Serum sowie die Albuminfrak - tion im Serum.

Außerdem wurde für alle Patienten die Kreatininclearance nach der bereits angesprochenen (s. 2.2.2.) Formel von Cockcroft und Gault (1976) berechnet.

Die Formel lautet : (Cl_{Kr} = Kreatininclearance in ml / min)

$$Cl_{Kr} = \frac{(\ 140 - \text{Lebensalter}\ ) \times (\ \text{Gewicht in kg}\ )}{72 \times (\ \text{Serumkreatinin in mg/100 ml}\ )}$$

Für alle oben genannten Parameter wurden aus den vor - liegenden Daten Mittelwerte und Standardabweichungen jeweils

a) für alle Fälle von Digitoxin - Intoxikation,
b) für die Patienten mit Digoxin - Intoxikation sowie
c) für diese Digoxin - Fälle noch einmal unter Berück - sichtigung einer Einteilung in fünf Altersklassen (unter 50 J., 51 - 60 J., 61 - 70 J., 71 - 80 J. und über 80 J.)

berechnet.

Die so ermittelten Werte wurden mit klinischen Normwerten verglichen, wobei zur Definition dieser Normwerte die An - gaben aus dem Standardwerk " Klinische Chemie " von W. Rick (1977) herangezogen wurden.

Die für diese Studie relevanten Normwerte nach Rick sind im Folgenden zusammengefaßt; zu den Normwerten der Serum - glykosidkonzentration s. 2.1.1. .

Parameter	Normwert und Einheit
Kreatinin im Serum (= i.S.)	0,8 - 1,5 mg %
Harnstoff i. S.	6,0 - 28,0 mg%
Kalium (K^+) i.S.	3,6 - 5,2 mval / l
Albumin i. S.	3,7 - 5,2 g / 100 ml
	(≙ 55,0 - 70,0 rel. %)
Kreatininclearance	mehr als 95,0 ml / min

Die folgende Tabelle zeigt für jeden Parameter den Mittelwert und die Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) , die Anzahl der in der jeweiligen Gruppe beobachteten Fälle sowie das Ergebnis der t - Tests, mittels derer die errechneten Mittelwerte mit dem Literatur - Normwert verglichen wurden.

Kreatinin, Harnstoff, K^+ sowie Albumin i. S. wurden jeweils sowohl gegen den mittleren Normwert (arithmetisches Mittel der oben genannten oberen und unteren Grenzwerte) als auch gegen den Höchst - Normwert verglichen.

In diesen Fällen ist das Ergebnis des t - Tests unter Berücksichtigung des Höchst - Normwertes in Klammern angegeben.

Diese Analyse erlaubt im ersten Fall, Abweichungen in beide Richtungen, im zweiten, Abweichungen nach oben der im untersuchten Patientenkollektiv gefundenen Werte von den Normwerten zu erfassen.

Die nach der Formel von Cockcroft und Gault (s. S. 21) errechneten Werte der Kreatininclearance wurden mit dem Minimal - Normwert von 95 ml / min verglichen.

Tabelle 13 (S. 23 f) Vergleich der aus den gefundenen Daten errechneten Mittelwerte verschiedener Laborparameter mit klinischen Normwerten

Legende : s. S. 8 sowie S. 22 oben

Tabelle 13 Vergleich der aus den gefundenen Daten errech - neten Mittelwerte verschiedener Laborparameter mit klinischen Normwerten

DIGITOXIN - INTOXIKATIONEN

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter (Jahre)	61,43	12,39	14	./.
Gewicht (kg)	59,71	9,23	14	./.
Serumglykosidspie - gel (ng / ml)	62,56	8,12	14	./.
Kreatinin (mg%)	1,52	1,81	13	- (-)
Harnstoff (mg%)	35,1o	37,76	13	- (-)
K^+ i. Serum (mval/l)	4,74	o,63	14	● (●●●)
Albumin i.S. (g%)	3,64	o,37	11	●●● (●●●)
Kreatininclearance nach Cockcroft (ml / min)	63,39	21,o6	13	●●●

DIGOXIN - INTOXIKATIONEN

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter	68,9o	12,91	247	./.
Gewicht	62,41	13,21	197	./.
Serumglykosidspiegel	3,6o	1,53	247	./.
Kreatinin im Serum	2,o3	2,o5	239	●●● (●●●)
Harnstoff im Serum	45,24	37,51	238	●●● (●●●)
K^+ im Serum	4,66	o,86	244	●●● (●●●)
Albumin im Serum	3,39	o,66	199	●●● (●●●)
Kreatininclearance	47,63	23,58	191	●●●

Tabelle 13 Fortsetzung

DIGOXIN - INTOXIKATIONEN
(Pat. bis 5o Jahre)

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter	36,88	11,44	16	./.
Gewicht	63,67	21,64	12	./.
Serumglykosidspiegel	3,81	1,3o	16	./.
Kreatinin im Serum	1,38	o,65	16	- (-)
Harnstoff im Serum	42,7o	29,6o	13	●● (●)
K^+ im Serum	4,57	o,72	14	- (●●)
Albumin im Serum	3,24	o,85	13	●○● (●○●)
Kreatininclearance	69,9o	22,o6	12	●●

DIGOXIN - INTOXIKATIONEN
(Pat. 51 - 6o Jahre)

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter	56,o5	2,98	39	./.
Gewicht	65,97	1o,o8	33	./.
Serumglykosidspiegel	3,38	1,24	39	./.
Kreatinin im Serum	2,42	2,49	39	●● (● ●)
Harnstoff im Serum	43,92	33,47	39	●○● (●● ●)
K^+ im Serum	4,56	o,76	39	- (●● ●)
Albumin im Serum	3,52	o,81	29	●○● (●○●)
Kreatininclearance	55,o9	28,38	33	●○●

Tabelle 13 Fortsetzung

DIGOXIN - INTOXIKATIONEN
(Pat. 61 - 7o Jahre)

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter	66,71	2,46	68	./.
Gewicht	64,o6	13,24	47	./.
Serumglykosidspiegel	3,72	1,35	68	./.
Kreatinin im Serum	2,5o	2,5o	66	●●● (●●●)
Harnstoff im Serum	53,23	42,54	66	●●● (●●●)
K^+ im Serum	4,79	1,o6	67	● ● (● ●)
Albumin im Serum	3,35	o,65	51	●●● (●●●)
Kreatininclearance	47,9o	24,16	46	●●●

DIGOXIN - INTOXIKATIONEN
(Pat. 71 - 8o Jahre)

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter	74,88	2,76	84	./.
Gewicht	62,o4	12,69	74	./.
Serumglykosidspiegel	3,35	o,84	84	./.
Kreatinin im Serum	1,74	1,8o	81	● ● (-)
Harnstoff im Serum	39,94	37,31	81	●●● (● ●)
K^+ im Serum	4,59	o,75	84	●● (●●●)
Albumin im Serum	3,34	o,65	69	●●● (●●●)
Kreatininclearance	46,41	2o,22	71	●●●

Tabelle 13 Schluß

DIGOXIN - INTOXIKATIONEN
(Pat. über 8o Jahre)

Parameter	$\bar{x}$	s	n	t - Test
Alter	85,38	3,97	4o	./.
Gewicht	56,52	12,o3	31	./.
Serumglykosidspiegel	4,o9	2,75	4o	./.
Kreatinin im Serum	1,67	1,18	37	●●● (-)
Harnstoff im Serum	44,87	34,32	39	●●● (● ●)
K^+ im Serum	4,7o	o,81	4o	● ● (●●●)
Albumin im Serum	3,47	o,51	37	●●● (●●●)
Kreatininclearance	32,48	13,52	29	●●●

Zur Überprüfung einer eventuell vorhandenen linearen Abhängigkeit des Serumglykosidspiegels von einem der oben genannten Laborparameter wurde die lineare Korrelation zwischen dem Glykosidspiegel und den einzelnen Laborparametern berechnet.

Diese Berechnung wurde durchgeführt

a) für alle Fälle von Digitoxin - Intoxikationen,

b) für alle Fälle von Digoxin - Intoxikationen sowie

c) für die Digoxin - Intoxikationen in der bereits in Tabelle 13 benutzten Altersschichtung.

Intoxikationen in suizidaler Absicht wurden nicht einbezogen.

Die Bewertung dieser Ergebnisse, insbesondere Erläuterungen zu den Signifikanzangaben (die dem auf S. 8 dargestellten Schema entsprechen) , finden sich im Kapitel " Diskussion " .

Tabelle 14 Korrelation zwischen dem Serumglykosidspiegel und verschiedenen Laborparametern

Legende : n : Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe
r : linearer Korrelationskoeffizient
Test : Signifikanz des errechneten Korrelations - koeffizienten (s. dazu S. 8 sowie Diskussion)

	DIGITOXIN			DIGOXIN		
	n	r	Test	n	r	Test
Alter	14	- o,o61	-	246	- o,o65	-
Gewicht	14	o,3o8	-	196	o,142	-
Kreatinin i.S.	13	o,662	-	238	o,15o	-
Harnstoff i.S.	13	o,473	-	237	o,143	-
K^+ i. S.	14	- o,132	-	243	o,174	-
Albumin i.S.	11	- o,197	-	198	- o,o8o	-
Kreatinin - clearance	13	- o,6o8	●●	19o	- o,156	●●

	DIGOXIN (bis 5o Jahre)			DIGOXIN (51 bis 6o Jahre)		
	n	r	Test	n	r	Test
Alter	16	- o,1o5	-	39	- o,246	-
Gewicht	12	- o,468	-	33	o,144	-
Kreatinin i.S.	16	- o,o94	-	39	o,174	-
Harnstoff i.S.	13	- o,o19	-	39	o,215	-
K^+ i.S.	14	o,369	-	39	o,3o1	-
Albumin i.S.	13	- o,361	-	29	o,1o3	-
Kreatinin - clearance	12	- o,716	⁑	33	o,o16	-

Tabelle 14 Fortsetzung

	DIGOXIN (61 bis 7o Jahre)			DIGOXIN (71 bis 8o Jahre)		
	n	r	Test	n	r	Test
Alter	68	- o,o73	-	84	- o,239	-
Gewicht	47	o,324	●●	74	o,o67	-
Kreatinin i.S.	66	o,1o8	-	81	o,227	-
Harnstoff i.S.	66	o,o93	-	81	o,239	-
K^+ i. S.	67	o,179	-	84	o,195	-
Albumin i. S.	51	- o,142	-	69	- o,193	-
Kreatinin - clearance	46	- o,195	-	71	- o,163	

	DIGOXIN (über 8o Jahre)		
	n	r	Test
Alter	39	- o,2o2	-
Gewicht	3o	o,576	●●●
Kreatinin i.S.	36	o,244	-
Harnstoff i.S.	38	o,o3o	-
K^+ i. S.	39	- o,o97	-
Albumin i.S.	36	o,o61	-
Kreatinin - clearance	28	o,o28	-

Der Serum - Kalium - Spiegel (in mval / l Serum), dessen klinischer Höchstwert nach Rick (s.o.) bei 5,2 mval / l liegt, wurde in verschiedene Klassen gemäß untenstehendem Schema eingeteilt.

Für jede dieser Klassen sind sowohl der Serumglykosid - spiegel der Patienten, die einen entsprechenden Wert auf - wiesen, als auch die jeweilige Patientenzahl angegeben.

Die Summe ergibt nicht genau 27o, da der K^+ - Wert in einigen Fällen nicht innerhalb des gewünschten möglichst engen zeitlichen Abstandes zum Glykosidspiegel bestimmt wurde.

Die Suizidversuche wurden bei dieser Aufstellung nicht berücksichtigt.

Tabelle 15 Mittlere Serumglykosidkonzentration bei verschiedenen Serumkaliumwerten

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert und Standardabweichung der Serumglykosidkonzentration in ng / ml in der jeweiligen Gruppe

n : Anzahl der Fälle in der betreffenden Klasse

K^+ im Serum	DIGOXIN			DIGITOXIN		
(klassiert)	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
bis 5,2 mval/l	3,47	1,o9	192	63,o2	8,26	13
5,3-6,2 mval/l	3,53	1,o5	35	---	---	---
6,3-7,2 mval/l	5,o1	2,o2	11	56,6o	o,oo	1
7,3-8,2 mval/l	3,56	o,72	5	---	---	---
über 8,2 mval/l	---	---	---	---	---	---

In einer weiteren Untersuchung wurden nur noch zwei Klassen verwendet : K^+ im Serum bis 5,2 mval/l (Norm - Obergrenze) sowie K^+ im Serum über 5,2 mval/l (Erhöhung über die Norm) .

Berechnet wurden die mittleren Serumglykosidspiegel in den beiden Klassen für die Digoxin - und Digitoxin - Intoxikationen jeweils mit und ohne Berücksichtigung der Suizidversuche.

Die Serumglykosidkonzentrationen in den beiden Klassen (bis 5,2 und über 5,2 mval / l) wurden in jeder Gruppe miteinander auf signifikante Unterschiede verglichen .

Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle :

Tabelle 16 Vergleich der mittleren Serumglykosidkonzentration bei Digoxin - und Digitoxin - Intoxikationen bei normalem und erhöhtem Serumkalium

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert und Standardabweichung der Serumglykosidkonzentration in ng/ml Serum

n : Anzahl der Fälle in der jeweiligen Gruppe

t - Test : zu den Abkürzungen s. S. 8

I. DIGITOXIN - INTOXIKATIONEN t - Test

1. einschließlich Suizidversuche

a) K^+ bis 5,2 mval/l $\bar{x}$: 62,76 s: 7,99 n: 14

b) K^+ über 5,2 mval/l $\bar{x}$: 56,6o s: o,oo n: 1

2. ausschließlich Suizidversuche

a) K^+ bis 5,2 mval/l $\bar{x}$: 63,o2 s: 8,26 n: 13

b) K^+ über 5,2 mval/l $\bar{x}$: 56,6o s: o,oo n: 1

II. DIGOXIN - INTOXIKATIONEN

1. einschließlich Suizidversuche

a) K^+ bis 5,2 mval/l $\bar{x}$: 3,64 s: 1,77 n: 198

b) K^+ über 5,2 mval/l $\bar{x}$: 4,32 s: 2,86 n: 53

Tabelle 16 Fortsetzung

			t - Test
2. ausschließlich Suizidversuche			
a) K^+ bis 5,2 mval/l	$\bar{x}$: 3,55	s: 1,57	
	n: 193		
b) K^+ über 5,2 mval/l	$\bar{x}$: 3,85	s: 1,41	
	n: 51		

Auch die als Indikatoren der Nierenfunktion dienenden Parameter " Kreatinin im Serum " und " Kreatininclearance " wurden noch weiter untersucht, wobei vor allem das Maß der durch die Verwendung der Formel von Cockcroft und Gault (s. S. 21) erzielten Anpassung der gerechneten an die tatsächlich gemessenen Werte interessierte (s. auch " Diskussion ").

Bei insgesamt 54 der 27o Patienten lag sowohl eine gemessene Kreatininclearance - Bestimmung als auch die zur Errechnung der Kreatininclearance notwendige Information über Alter, Gewicht und Serumkreatinin vor.

Beim Vergleich der gemessenen und errechneten Werte ergab sich ein linearer Korrelationskoeffizient von o,411 (§§) .

Sowohl die errechneten als auch die gemessenen (soweit vorliegend) Kreatininclearance - Werte wurden zu den bei den jeweiligen Patienten vorliegenden Serumkreatinin - Werten in Bezug gesetzt.

Dabei ergaben sich folgende Werte :

Kreatininclearance		Anzahl d. Pat.	lineare Korrelation
errechnet	gegen Serumkreat.	2o8	- o,634
gemessen		6o	- o,369

Die errechneten Korrelationskoeffizienten sind hochsignifikant; im ersten Fall (errechnete Clearance gegen Serumkreatinin) ist die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < o,oo1$ (§§) , bei der linearen Korrelation zwischen gemessenen Clearance - Werten und dem Serumkreatinin < o,oo5 (§§) .

Es wurde weiterhin der Versuch gemacht, die in der For - mel von Cockcroft und Gault (s.o.) enthaltenen Konstan - ten so zu modifizieren, daß sich eine bessere als die oben genannte Korrelation zwischen Meß - und Rechenwerten ergibt. Dies gelang jedoch nicht.

Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der zugrunde - liegenden mathematischen Methode (Multiple Lineare Re - gression) verzichtet; die Durchführung dieses Programmes sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die kritische Würdigung der erzielten Ergebnisse in Bezug auf die auf S. 31 genannte Fragestellung bleibt dem Kapitel " Diskussion " vorbehalten.

3.5. Einfluß anderer Medikamente

Fast alle Patienten im untersuchten Krankengut nahmen während der Digitalistherapie noch weitere Medikamente ein; die folgenden Berechnungen beschränken sich auf gleichzei - tig verabreichte Diuretika und Antiarrhythmika.

Die in den beiden Gruppen gefundenen Medikamente zeigt Tabelle 17 auf Seite 33; die Präparate wurden immer nur en bloc bewertet, d.h., die Einnahme eines dieser Medikamente war das entscheidende Kriterium, nicht, welches.

Jeweils getrennt für die Fälle von Digoxin - und von Digitoxin - Intoxikationen wurde der Mittelwert der Serum - glykosidkonzentration der Patienten berechnet, die Diuretika oder Antiarrhythmika einnahmen, sowie der entsprechende Wert für die nicht mit diesen Präparaten behandelte Gruppe von Patienten.

Die beiden so ermittelten mittleren Serumglykosidkon - zentrationen in jeder Gruppe wurden mittels t - Test ver - glichen.

Die Daten und Ergebnisse sind in Tabelle 18 auf Seite 34 wiedergegeben.

Tabelle 17 Im untersuchten Krankengut vorkommende Antiarrhythmika und Diuretika

	Handelsname[R]	Wirkstoff
I.	ANTIARRHYTHMIKA	
	Chinidin - Duriles	Chinidinbisulfat
	Phenhydan	Phenytoin
	Zentropil	Phenytoin
	Neo - Gilurytmal	Prajmaliumbitartrat
II.	DIURETIKA	
	Aldactone	Spironolacton
	Aquaphor	Xipamid
	Baycaron	Mefrusid
	Dytide H	Triamteren / Hydrochlorothiazid
	Diamox	Azetazolamid
	Lasix	Furosemid
	Moduretik	Amilorid / Hydrochlorothiazid
	Saltucin	Thiabutazid

(Bei Spironolacton, Triamteren und Amilorid handelt es sich um sogenannte " kaliumsparende " Diuretika; nähere Untersuchungen zu den Serumkaliumspiegeln in Abhängigkeit von den verwendeten Diuretika wurden jedoch wegen der häufig angewandten Kombinationstherapie nicht durchgeführt.)

Tabelle 18 Mittlerer Serumglykosidspiegel bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente, verglichen mit einer Gruppe ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme aus dem gleichen Untersuchungsgut

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert und Standardabweichung der Serumglykosidkonzentration in ng / ml Serum

n : Anzahl der Patienten in jeder Gruppe

Zu den t - Tests s. S. 8 .

I.	DIGITOXINSPIEGEL $\bar{x}$	s	n	t - Test
mit Antiarrhythmika	62,4o	o,oo	1	-
ohne Antiarrhythmika	62,58	8,46	13	
mit Diuretika	58,48	3,21	8	
ohne Diuretika	68,o2	9,73	6	**

II.	DIGOXINSPIEGEL $\bar{x}$	s	n	t - Test
mit Antiarrhythmika	3,54	1,19	17	
ohne Antiarrhythmika	3,54	1,17	229	-
mit Diuretika	3,51	1,16	15o	
ohne Diuretika	3,6o	1,18	96	-

(Die Digoxin - Gruppen wurden zusätzlich auf Homogenität hinsichtlich Alter und Nierenfunktion untersucht; vgl. dazu " Diskussion " .)

Bei jenen Patienten, die ein Digoxinpräparat und ein Antiarrhythmikum eingenommen hatten, wurden die mittleren Serumdigoxinspiegel sowie die Mittelwerte des Kreatinins im Serum und der (nach Cockcroft und Gault errechneten) Kreatininclearance für jedes Antiarrhythmikum gesondert bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19 a) Mittelwerte der Serumdigoxinkonzentration bei verschiedenen Antiarrhythmika

Legende : $\bar{x} \pm s$: s. Tabelle 18
n : s. Tabelle 18
Mittelwert in ng / ml Serum

Antiarrhythmikum	$\bar{x}$	s	n
Chinidin - Duriles^R	3,67	1,42	11
Neo - Gilurytmal^R	3,9o	o,71	2
Phenhydan^R/ Zentropil^R	6,24	7,25	5

b) Mittelwerte des Kreatinin im Serum bei verschiedenen Antiarrhythmika

Legende : $\bar{x} \pm s$: s. Tabelle 18
n : s. Tabelle 18
Mittelwert in mg / 1oo ml Serum (mg %)

Antiarrhythmikum	$\bar{x}$	s	n
Chinidin - Duriles^R	1,18	o,46	1o
Neo - Gilurytmal^R	2,2o	1,7o	2
Phenhydan^R/ Zentropil^R	1,75	1,35	5

c) Mittelwerte der nach Cockcroft und Gault errechneten Kreatininclearance bei verschiedenen Antiarrhythmika

Legende : $\bar{x} \pm s$: s. Tabelle 18
n : s. Tabelle 18
Mittelwert in ml / min

Antiarrhythmikum	$\bar{x}$	s	n
Chinidin - Duriles^R	66,69	23,o6	1o
Neo - Gilurytmal^R	37,26	22,74	2
Phenhydan^R/ Zentropil^R	52,1o	24,58	5

Signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Mittelwerten fanden sich bei den Serum - Digoxin - und Kreatininclearance - Werten nicht; in der Gruppe der Serumkreatininwerte ergab

sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der mit Chinidin - Duriles^{R} und mit Neo - Gilurytmal^{R} behandelten Patienten ($p < 0{,}05 \triangleq *$) .

3.6. EKG - Auswertung

Für die im Folgenden beschriebenen Berechnungen wurden nur EKG's verwendet, die innerhalb eines Zeitraumes von nicht mehr als $\pm$ 2 Tagen vom Datum der Digoxinspiegelbestimmung angefertigt wurden.

Wegen der zu kleinen Gesamt - Fallzahl wurden die Fälle von Digitoxinintoxikation hier nicht einbezogen.

Untersucht wurden die auf Seite 5 / 6 genannten Parameter; sie sind hier noch einmal mit den in den folgenden Tabellen verwendeten Abkürzungen aufgeführt :

(Es darf an dieser Stelle vorausgeschickt werden, daß sich in keinem untersuchten EKG Kammerflimmern oder ein sinu - atrialer Block fand; obwohl auf Seite 5 / 6 mit aufgeführt, sind diese Diagnosen daher hier nicht mehr genannt.)

EKG - Phänomen	Abkürzung
Sinusrhythmus	SINRHYTH
AV - Knoten - Rhythmus	AVKNORH
Vorhof - Tachykardie mit wechselnder Überleitung	VHTACHY
Arrhythmia absoluta	ARRABS
AV - Block I.°	AVBL 1
AV - Block II.° Wenckebach' Periodik	AVBL 2WB
AV - Block II.° Mobitz - Block	AVBL 2MOB
AV - Block III.° mit Vorhof - Kammer - Dissoziation	AVBL 3
Innenschichtschädigungszeichen links präcordial	ISSZLPRC
Innenschichtschädigungszeichen rechts präcordial	ISSZRPRC
Innenschichtschädigungszeichen in den Extremitätenableitungen	ISSZEXTR
andere Kammerendteilveränderungen	ANDKETV
monomorphe Extrasystolen	MONOES
polymorphe Extrasystolen	POLYES

Forts. : EKG - Phänomen	Abkürzung
Bigeminus	BIGEM
Rechtsschenkelblock	RSB
Linksschenkelblock	LSB

Die durchschnittliche Serumdigoxinkonzentration wurde für jeden der genannten EKG - Befunde errechnet; d.h., daß z. B. der für " SINRHYTH " angegebene Wert die mittlere Serum - digoxinkonzentration all jener Patienten darstellt, die zur Zeit der Glykosidspiegelbestimmung (± 2 Tage; s.o.) im EKG einen Sinusrhythmus aufzuweisen hatten.

Da sich nur wenige der genannten EKG - Diagnosen gegen - seitig ausschließen, kommen vielfache Überschneidungen vor. (Ein Patient, der etwa einen Sinusrhythmus mit AVBL 1 und linkspräcordialen Innenschichtschädigungszeichen hat, wird in allen drei Gruppen berücksichtigt.)

Die Fallzahl " n " bezieht sich also auf die Häufigkeit des Auftretens eines bestimmten Befundes; insgesamt wurden ca. 2oo EKG's ausgewertet.

Tabelle 2o Mittlerer Digoxinspiegel beim Vorliegen verschiedener EKG - Befunde aus zeitlich eng mit der Glykosidspiegelbestimmung korrelierenden EKG's

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert und Standardabweichung des Digoxinspiegels in ng / ml Serum
n : s. Text über dieser Tabelle
Abkürzungen der EKG - Befunde : s. Text

EKG - Befund	Serumdigoxinspiegel		
	$\bar{x}$	s	n
SINRHYTH	3,54	1,17	125
AVKNORH	4,3o	1,49	4
VHTACHY	4,12	o,66	5
ARRABS	3,75	1,48	41
AVBL 1	3,47	o,93	49

Tabelle 2o Fortsetzung

EKG - Befund	Serumdigoxinspiegel $\bar{x}$	s	n
AVBL 2WB	4,37	3,o7	6
AVBL 2MOB	4,56	o,49	5
AVBL 3	3,93	o,5o	6
ISSZLPRC	3,64	1,2o	1o9
ISSZRPRC	3,61	1,17	72
ISSZEXTR	3,53	1,3o	23
ANDKETV	3,61	o,9o	29
MONOES	3,6o	1,29	3o
POLYES	4,49	1,16	8
BIGEM	3,91	1,66	8
RSB	3,61	1,44	2o
LSB	3,12	o,67	19

Sämtliche errechneten Mittelwerte der Serumdigoxinkon - zentration wurden mittels t - Test auf signifikante Un - terschiede untersucht; die Ergebnisse zeigt Tabelle 21 auf Seite 39.

Die in den für die obige Auswertung verwendeten EKG's (± 2 Tage vom Datum der Glykosidspiegelbestimmung) ge - fundenen Frequenzen der Herzaktion wurden klassiert und für jede Klasse (bis 5o/min, 51 - 6o/min, 61 - 7o/min, . . ., 121 - 13o/min, über 13o/min) die durchschnittliche QT - Zeit aus den vorliegenden EKG's errechnet.

Diese Werte wurden mit mittleren Normwerten der QT - Zeit (entnommen aus : H.H. Börger, EKG - Information, 1978) ver - glichen.

Tabelle 21 Ergebnisse der t - Tests beim Vergleich der bei verschiedenen EKG - Befunden errechneten mittleren Serumdigoxinspiegel

Legende : Abkürzungen der EKG - Befunde : s. S. 37/38
Symbole der Irrtumswahrscheinlichkeiten : s. S. 8

	SINRHYTH	AVKNORH	VHTACHY	ARRABS	AVBL 1	AVBL 2WB	AVBL 2MOB	AVBL 3	ISSZLPRC	ISSZRPRC	ISSZEXTR	ANDKETV	MONOES	POLYES	BIGEM	RSB	LSB
SINRHYTH		-	-	-	-	-	⊕	-	-	-	-	-	-	⊕⊕	-	-	-
AVKNORH	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕
VHTACHY	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕
ARRABS	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕
AVBL 1	-	-	-	-		-	⊕⊕⊕	-	-	-	-	-	-	⊕⊕	-	-	-
AVBL 2WB	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕
AVBL 2MOB	⊕	-	-	-	⊕⊕⊕	-		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	-	-	-	-	⊕⊕⊕
AVBL 3	-	-	-	-	-	-	⊕		-	-	-	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕
ISSZLPRC	-	-	-	-	-	-	⊕	-		-	-	-	-	⊕	-	-	⊕
ISSZRPRC	-	-	-	-	-	-	⊕	-	-		-	-	-	⊕⊕	-	-	⊕
ISSZEXTR	-	-	-	-	-	-	⊕	-	-	-		-	-	⊕	-	-	-
ANDKETV	-	-	-	-	-	-	⊕⊕	-	-	-	-		-	⊕⊕	-	-	⊕⊕
MONOES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		⊕	-	-	-
POLYES	⊕⊕	-	-	-	⊕⊕	-	-	-	⊕	⊕⊕	⊕	⊕⊕	⊕		-	-	⊕⊕⊕
BIGEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	⊕
RSB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
LSB	-	⊕	⊕⊕	⊕	-	⊕	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	⊕	⊕	-	⊕⊕	-	⊕⊕	⊕	-	

Die Ergebnisse dieses Vergleiches finden sich in Tabelle 22; die ausgewählten " Norm " - QT - Zeiten entsprechen Frequenzen, die weitgehend die Klassenmitten der in dieser Untersuchung getroffenen Klassierung treffen.

Tabelle 22 Vergleich der in den untersuchten EKG's gefun - denen QT - Zeiten bei klassierten Frequenzbe - reichen mit Norm - Mittelwerten der QT - Zeit im entsprechenden Frequenzbereich

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert der aus dem Untersuchungsgut errechneten QT - Zeit in Sekunden

n : Anzahl der Fälle im jeweiligen Frequenz - bereich

t - Test : s. S. 8

Herzfrequenz	gefundene QT - Zeit $\bar{x}$	s	n	QT - Normwerte bei n/min	QT (s)	t - Tes
bis 5o	o,393	o,o65	14	5o	o,43	●
51 - 6o	o,362	o,o46	24	55	o,41	●●●
61 - 7o	o,344	o,o39	25	65	o,37	●●
71 - 8o	o,34o	o,o5o	42	75	o,35	-
81 - 9o	o,338	o,o56	34	85	o,33	-
91 - 1oo	o,322	o,o44	25	96	o,31	-
1o1 - 11o	o,3o3	o,o5o	18	1o3	o,3o	-
				1o7	o,29	-
111 - 12o	o,3o7	o,o43	12	115	o,28	●
121 - 13o	o,263	o,o15	4	125	o,27	-
				136	o,26	-
über 13o	o,243	o,o9o	9	16o	o,24	-
				18o	o,22	-

Zur Überprüfung der Frage, ob die auf Seite 36 f. erörterten EKG - Veränderungen digitalisinduziert sein könnten, wurde vom gleichen Patienten jeweils zu dem etwa am Tag der Serumglykosidspiegelbestimmung geschriebenen EKG noch ein deutlich später erstelltes EKG als Vergleichsbefund berücksichtigt.

Von 144 Patienten konnten jeweils 2 EKG's analysiert werden.

Die Fragestellung, inwieweit bei der Intoxikation vorhandene Befunde später nicht mehr nachweisbar waren, wurde mathematisch mit Hilfe sogenannter Vierfeldertafeln und der Auswertung mit dem McNemar - Test untersucht.

Für jede der oben diskutierten EKG - Veränderungen sind die Fälle aufgeführt, die den betreffenden Befund im EKG

a) bei und nach der Intoxikation,
b) weder bei noch nach der Intoxikation,
c) bei der Intoxikation, aber nachher nicht mehr und
d) bei der Intoxikation nicht, aber nachher

aufwiesen.

Diese Darstellung geschieht mit Hilfe einer Vierfeldertafel (s. die im Folgenden wiedergegebenen Ergebnisse) ; " nach " und " bei " bezeichnen die EKG's während (= bei) und nach der Intoxikation; " ja " und " nein " das Vorhandensein bzw. Fehlen des jeweils diskutiertes Befundes.

An einem Beispiel (s. Tabelle 23) soll dies verdeutlicht werden :

Für den Befund " SINRHYTH " ergibt sich folgendes Bild : Von den 144 Patienten, von denen je ein EKG während und nach der Intoxikation vorlag, wiesen 36 Patienten weder während noch nach der Intoxikation einen Sinusrhythmus im EKG auf; bei 18 war ein Sinusrhythmus während der Intoxikation nicht vorhanden, trat jedoch im späteren EKG auf; 3 Patienten hatten während der Intoxikation einen Sinusrhythmus im EKG, nachher jedoch nicht mehr, und 87 Patienten hatten sowohl während der Intoxikation als auch nachher einen Sinusrhythmus.

Der McNemar - Test prüft, ob die Besetzung der Felder " bei Intoxikation ja " und " nach Intoxikation nein " im Vergleich mit den Feldern " bei Intoxikation nein " und " nach

Intoxikation ja " mit der Hypothese der Gleichwahrschein - lichkeit (p = o,5) vereinbar ist.

Wenn die Summe dieser Besetzungszahlen kleiner als 2o war, wurde der exakte Binomialtest, anderenfalls der χ^2 - Test mit Kontinuitätskorrektur nach Yates verwendet.

Die Signifikanz - Symbole entsprechen den auf Seite 8 für den t - Test gezeigten; ihre Bedeutung für diese Untersuchung ist bei der " Diskussion der Methodik " , S. 56 und 58, er - läutert.

Tabelle 23 Vergleich der Häufigkeit des Auftretens ver - schiedener elektrokardiographischer Zeichen in während und nach Digitalisintoxikation am gleichen Patientenkollektiv geschriebenen EKG's

Legende : s. Text S. 41 / 42
Symbole : s. S. 8, 56/58

SINUSTYP	nach nein	nach ja
bei nein	36	18
bei ja	3	87

**

AVKNOTH	nach nein	nach ja
bei nein	14o	2
bei ja	2	o

-

VENTEXTR	nach nein	nach ja
bei nein	138	1
bei ja	5	o

-

ARRHYTHMIE	nach nein	nach ja
bei nein	1o3	3
bei ja	9	29

-

Tabelle 23 Fortsetzung

AVBL 1		nach nein	nach ja
bei	nein	1oo	9
	ja	15	2o

-

AVBL 2WB		nach nein	nach ja
bei	nein	136	2
	ja	6	o

-

AVBL 2MOB		nach nein	nach ja
bei	nein	135	3
	ja	6	o

-

AVBL 3		nach nein	nach ja
bei	nein	138	o
	ja	5	1

-

ISSZLPRC		nach nein	nach ja
bei	nein	43	13
	ja	33	55

⊕⊕⊕

ISSZRPRC		nach nein	nach ja
bei	nein	75	11
	ja	26	32

⊕ ⊕

ISSZEXTR		nach nein	nach ja
bei	nein	117	2
	ja	7	18

-

ANDKETV		nach nein	nach ja
bei	nein	1o3	12
	ja	11	18

-

MONOES		nach nein	nach ja
bei	nein	1o9	5
	ja	2o	1o

⊕⊕⊕

POLYES		nach nein	nach ja
bei	nein	133	4
	ja	5	2

-

Tabelle 23 Fortsetzung

BIGEM		nach nein	nach ja
bei	nein	137	1
bei	ja	5	1

RSB		nach nein	nach ja
bei	nein	128	4
bei	ja	4	8

LSB		nach nein	nach ja
bei	nein	121	3
bei	ja	5	15

3.7. Suizidversuche - Einzelfallbeschreibung

Patienten, die einen Suizidversuch mit Digitalisglykosiden unternommen hatten, sind in allen vorangegangenen Analysen und Berechnungen nicht berücksichtigt worden (Ausnahmen sind jeweils ausdrücklich erwähnt worden) .

Im Folgenden sollen diese Fälle kurz beschrieben werden.

FALL 1 : M.B., weiblich, 15 Jahre alt

Am 18. 2. 1976 Einnahme einer unbekannten Menge des Kombinationspräparates Nitro - Novodigal^{R} (Pentaerythrityl - tetranitrat / ß - Acetyl - Digoxin) .

Serumglykosidspiegel :	19. 2.	2,6 ng/ml Serum
Labor :	19. 2.	o.B.
EKG :	19. 2.	Sinusrhythmus, Rechtsverspätung, Innenschichtschädigungszeichen
	25. 2.	Unverändert Sinusrhythmus und Innenschichtschädigungszeichen; RSB nicht mehr nachweisbar

FALL 2 : K.L., weiblich, 39 Jahre alt

Am 23. 11. 1976 Einnahme von 3,o mg ß - Acetyl - Digoxin (Novodigal^{R}) .

Serumglykosidspiegel :	24. 11.	7,6 ng / ml Serum
	27. 11.	1,2 ng / ml Serum
	3o. 11.	o,7 ng / ml Serum
Labor :	24. 11.	Kreatinin im Serum 1,o mg%, sonst o.B.
	2. 12.	Kreat.i.S. o,7 mg%, K^{+} im Serum 5,4 mval/l
EKG :	23. 11.	Sinusrhythmus (SR), AVBL I^{o}, muldenförmige ST - Strecken - Senkungen
	24. 11.	SR, AVBL II^{o}, RSB, monomorphe ES, Innenschichtschädigungszeichen

FALL 3 : M.S., weiblich, 68 Jahre alt

Am 28. 8. 1975 Einnahme von 3,4 mg ß - Acetyl - Digoxin (Novodigal^{R}) .

Serumglykosidspiegel :	28. 8.	1o,5 ng / ml Serum
	29. 8.	6,7 ng / ml Serum
	3o. 8.	3,2 ng / ml Serum
	1. 9.	1,5 ng / ml Serum
Labor :	In der betreffenden Krankenakte lagen keine Angaben vor	
EKG :	28. 8.	Arrhythmia absoluta (Kammer 54/min, Vorhof 7o/min)
	1. 9.	Sinusbradykardie (56/min), AVBL I^{o}, Kammerendteile unauffällig
	8. 9.	SR (7o/min), PQ - Zeit o,2o sec, sonst o.B.

FALL 4 : B.W., weiblich, 15 Jahre alt

Am 4. 6. 1976 mittags Einnahme von 5,o mg ß - Methyl - Digoxin (Lanitop^{R}) .

FALL 4 : Fortsetzung

Serumglykosidspiegel :	4.6.	18.oo h	1o,9 ng/ml Serum
		2o.45 h	11,6 ng/ml Serum
	5.6.	19.oo h	3,5 ng/ml Serum
	7.6.	- - -	1,3 ng/ml Serum
Labor :	4.6.	K^+ i.S. mit 5,1 mval/l im oberen Normbereich, sonst unauffällig	
	8.6.	o.B.	
EKG :	5.6.	SR (71/min), gehäuft polymorphe ES, Innenschichtschädigungszeichen (ISSZ) links präcordial	
	6.6.	SR (9o/min), ISSZ wie vor, bigeminusartig einfallende ES, gegenüber Vorbefund weniger häufig	
	9.6.	SR (87/min), vereinzelte Extrasystolen, sonst o.B.	

FALL 5 : G.P., männlich, 44 Jahre alt

Am 6. 2. 1979 Einnahme von 1o,o mg β - Acetyl - Digoxin (Novodigal^R) .

Serumglykosidspiegel :	6.2.	11,6 ng/ml Serum
	7.2.	7,5 ng/ml Serum
	1o.2.	1,2 ng/ml Serum
Labor :	12.2.	(frühere Werte lagen nicht vor) o.B.
EKG :	6.2.	Bradykardie, AVBL II°. (EKG lag nicht vor; nur der Befund war in der Akte enthalten.) Legen einer Schrittmachersonde.
	12.2.	Kontroll - EKG ohne Schrittmacher SR (1oo/min), RSB, sonst o.B.

FALL 6 : R.B., männlich, 39 Jahre alt

Am 5. 6. 1979 Einnahme von 2o,o mg ß - Acetyl - Digoxin (Novodigal mite^{R}) .

Serumglykosidspiegel :	6. 6.	3,13 ng/ml Serum
	8. 6.	2,16 ng/ml Serum
	9. 6.	o,74 ng/ml Serum
Labor :	8. 6.	o.B. (K^{+} i.S. 3,4 mval/l)
	11. 6.	o.B. (K^{+} i.S. 4,4 mval/l)
EKG :	6. 6.	SR (115/min), monomorphe ES
	11. 6.	SR (96/min), RSB, sonst unauffällig

FALL 7 : K.B., männlich, 46 Jahre alt

Am 25. 9. 1979 Einnahme von 1o,o mg ß - Acetyl - Digoxin (Novodigal^{R}) .

Serumglykosidspiegel :	25. 9.	11,6 ng/ml Serum
	(weitere Bestimmungen lagen nicht vor)	
Labor :	25. 9.	K^{+} i.S. 5,8 mval/l, sonst o.B.
EKG :	25. 9.	AVBL III^{o} mit Vorhof - Kammer - Dissoziation; Kammerfrequenz um 9o/min, Kammerendteilveränderungen unterschiedlicher Form
	2.1o.	SR (84/min), ISSZ in den Ableitungen nach Einthoven und Goldberger, sonst o.B.

FALL 8 : W.R., männlich, 36 Jahre alt

Am 17. 9. 1979 Einnahme einer unbekannten Menge (zwischen 6o und 1oo mg) ß - Acetyl - Digoxin (Digotab^{R}) .

Serumglykosidspiegel :	18. 9.	2o,4 ng/ml Serum
Labor :	18. 9.	Kreatinin im Serum 2,5 mg%, K^{+} i.S. 9,3 mval/l

FALL 8 : Fortsetzung

EKG : Wegen Wechsel von Kammerflattern und - flimmern und mehrfach erforderlicher Defibrillation Legen eines Schrittmachers

18. 9. SM - Rhythmus 92/min; atypische, in der Form häufig wechselnde Kammerkomplexe; tiefe, teils mulden - , teils W - förmige ST - Strecken - Senkungen in V_1 - V_6 und II, III sowie aVF; ST - Strecken - Hebungen in I, aVR und aVL.

Der Patient verstarb am 18. 9. 1979 " wahrscheinlich an Digitalisintoxikation " (Zitat aus der Akte) .

FALL 9 : M.G., weiblich, 52 Jahre alt

Am 27. 9. 1979 Einnahme von 7,o mg Digitoxin (Digimerck^R) .

Serumglykosidspiegel : 29. 9. 59,4 ng/ml Serum

Labor : 27. 9. Kreatinin im Serum 1,2 mg%, sonst o.B.

EKG : 27. 9. SR (11o/min), PQ - Zeit o,2o sec (bei der gegebenen Frequenz als AVBL I^o zu bewerten), Innenschichtschädigungszeichen.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methodik

Einen klaren Grenzwert für den Übergang vom noch therapeutischen in den schon toxischen Bereich bei der Interpretation des Serumglykosidspiegels zu finden, ist praktisch nicht möglich.

In den von verschiedenen Autoren (Beller et al. 1971, Howard et al. 1973, Risler et al. 1974, Doering et al. 1977, Hennersdorf et al. 1977, Parashar et al. 1979) untersuchten Patientengruppen fanden sich immer mehr oder weniger deutliche Überschneidungen zwischen beiden Bereichen.

Entsprechend unterschiedliche Angaben über die Aussagekraft der Serumglykosidkonzentrations - Bestimmung findet man in der Literatur :

Huffman et al. (1976) fanden bei der Analyse der Ergebnisse anderer Autoren bis auf eine Ausnahme eine hohe Korrelation zwischen dem Serumglykosidspiegel und den klinischen Zeichen einer Digitalisintoxikation; Pebay - Peyroula et al. (zitiert bei: Bismuth et al., 1973) fanden dagegen keine Korrelation zwischen Plasma - Digitoxinspiegel und dem Schweregrad der Intoxikation, und Doering et al. (1977) errechneten sogar bei 51 % ihrer Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Intoxikation einen Serumdigoxinspiegel von weniger als 2,o ng / ml Serum.

Dennoch läßt sich eine Tendenz zu zunehmender Häufigkeit der Digitalisintoxikation bei zunehmenden Serumglykosidspiegeln erkennen :

Mäurer (1979) fand bei Serumdigoxinspiegeln von 2,5 ng / ml gehäuft, ab 4,o ng/ml immer Intoxikationszeichen; Kochsiek et al. (1977) fanden Intoxikationen vermehrt ab 2,3 ng / ml Serum und ebenfalls immer ab 4,o ng /ml.

Smith und Mitarbeiter (1978) konstatierten gleichfalls die Überlappung zwischen therapeutischem und toxischem Bereich, fanden aber generell den toxischen Serumglykosidspiegel für Digoxin ca. zwei - bis dreimal, für Digitoxin etwa zweimal so hoch wie den therapeutischen.

Zur Auswahl der Patienten für die vorliegende Studie mußte jedoch eine klare Grenze gezogen werden; der Wert von 2,5 ng / ml Serum wurde als unterer Grenzwert der Digoxinintoxikation definiert.

Er gewährleistet einen sicheren Abstand (> 2 s) von dem höchstzulässigen Normwert von 1,8 ng / ml Serum (s. 2.1.1.) . Außerdem entspricht ein Wert von 2,5 ng / ml etwa den in den oben genannten Studien sowie von Hennersdorf (1977) und Larbig et al. (1978) gefundenen Werten, die mit vermehrtem Auftreten von Intoxikationszeichen bei den betroffenen Patienten korrelierten.

Der Wert von 5o ng / ml Serum als untere Grenze der Digitoxinintoxikation in dieser Untersuchung ergibt sich aus dem exakt gleichen Verhältnis des unteren Intoxikationsgrenzwertes zum oberen Normwert (s. S. 2) wie bei Digoxin (2,5 : 1,8 = 5o,o : 36,o = 1,39) .

Gestützt wird dieser Wert außerdem durch eine Studie von Peters et al. (1974) , in der bei einer Tagesdosis von o,1 mg Digitoxin - die im hier untersuchten Krankengut die Standarddosierung für dieses Pharmakon darstellt - eine toxische Serumkonzentration von 56,4 ± 7,7 ng / ml gefunden wurde. Dieser Wert wird durch andere Autoren (Literatur bei Peters et al., 1974) bestätigt.

Es wurden im Rahmen der Datensammlung für die vorliegende Arbeit ausschließlich Patienten aus den Medizinischen Kliniken der Universität Düsseldorf berücksichtigt; so sollte - im Rahmen des in einer retrospektiven Studie Möglichen - versucht werden, das Patientengut möglichst einheitlich zu gestalten.

Daß sich trotzdem ein weites Spektrum kardiologischer, nephrologischer und anderer Erkrankungen findet, ist dadurch zu erklären, daß eine allzu rigorose Beschränkung auf ein völlig homogenes Patientenkollektiv die Fallzahl zu sehr begrenzt hätte.

Bei der Berücksichtigung der Diagnosen wurde eine Wertung insofern vorgenommen, als bei polymorbiden Patienten primär Krankheiten erfaßt wurden, die in den kardiologischen und / oder nephrologischen Formenkreis einzuordnen sind.

Da es sich bei den Digitalisglykosiden um herzwirksame Pharmaka handelt, ist diese Präferenz selbstverständlich; eventuellen Erkrankungen der Niere kommt besondere Bedeutung aufgrund der Tatsache zu, daß eine insuffiziente Niere einen wichtigen Dispositionsfaktor für eine Digitalisintoxikation darstellen kann (Literatur s. S. 72) .

Bei der Angabe der Laborwerte wurde für Kreatinin im Serum und Harnstoff im Serum die Einheit " mg / 100 ml " (kurz : " mg% ") verwendet; die SI - Einheiten " µmol / l " bzw. " mmol / l " fanden keine Berücksichtigung, da die alte Einheit in den dieser Studie zugrundeliegenden Krankenakten Verwendung fand und auch heute noch klinisch gebräuchlich ist.

Die Untersuchung eventueller Interaktionen zwischen Digitalispräparaten und anderen Medikamenten wurde auf Diuretika und Antiarrhythmika beschränkt.

Zwar sind weitere Interaktionen, etwa mit Antacida (Koch - Weser 1975, Vöhringer 1976) oder Tuberkulostatika (Wirth 1979) diskutiert worden, doch trat nur bei den beiden oben genannten Präparategruppen eine hinreichend große Fallzahl im Untersuchungsgut auf.

Die Auswertung von retrospektiv erhobenen Daten wird unter Umständen dadurch erschwert, daß Datenmaterial nicht komplett zur Verfügung steht und / oder interessierende Daten zu einer ganz bestimmten Fragestellung überhaupt nicht erhoben wurden. Im hier vorliegenden Fall wurden Patienten mit sehr spärlichem Datenmaterial aus der Untersuchung gestrichen; das Fehlen einiger weniger Parameter mußte allerdings gelegentlich in Kauf genommen werden.

Zu speziellen Fragestellungen (Beispiel : Interaktionen) ist daher vorhandenes Material, so weit möglich, ver -

wendet worden; eine Einflußnahme auf die Besetzung verschiedener Klassen oder Gruppen bei der Gliederung und Analyse des Datenmaterials ist dabei nicht möglich.

Probleme der Stichprobenauswahl stellten sich nicht, da alle Patienten, welche die Bedingung " Serumglykosidkonzentration über der Norm " erfüllten, zunächst berücksichtigt wurden. Eventuelle Streichungen erfolgten dann, wie oben ausgeführt, nur aufgrund fehlender Befunde; eine Selektion irgendeiner Art wurde nicht vorgenommen.

Auf eine Kontrollgruppe wurde verzichtet, da hier nur die Parameter intoxikierter Patienten interessierten und der Vergleich mit normal digitalisierten Patienten nicht Gegenstand dieser Studie sein sollte.

Inwieweit die Beschränkung auf überdigitalisierte Patienten Einfluß auf die bei diesen ermittelten Daten und deren Auswertung gehabt haben kann, wird bei der Diskussion der Ergebnisse erörtert.

Angaben über die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Befunde im Ergebnisteil sind immer nur als deskriptive Angaben zu verstehen, bei deren Interpretation im Sinne einer Verallgemeinerung Vorsicht geboten ist.

Prozentuale Angaben dieser Art haben nur bei prospektiven Studien absolut sichere statistische Aussagekraft; da hier die Intoxikation immer nur retrospektiv und ausschließlich über den Parameter " Serumglykosidspiegel " definiert wurde, sind zwar generelle Tendenzen der Ergebnisse nicht aber spezifische Werte auf andere Patientenkollektive übertragbar.

Die elektronische Datenverarbeitung sichert dabei für die Auswertung der gewonnenen Daten die mathematische Exaktheit durch den Ausschluß von Rechenfehlern, doch bieten einige der durchgeführten statistischen Tests immer noch die Möglichkeit der Fehlinterpretation, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Der hier vielfach durchgeführte t - Test darf mit dem vorliegenden Datenmaterial gerechnet werden, da die untersuchten Laborwerte, mit der Ausnahme von Kreatinin und Harnstoff im Serum, als normalverteilt anzusehen sind (Beller et al. 1971) .

Dies wird durch die im Untersuchungsgut gefundenen Da - ten bestätigt; auf Seite 54 ist ein Histogramm (Säulen - diagramm, welches für jede Klasse von Meßwerten die ent - sprechende Fallzahl zeigt) für den Parameter " Serum - kreatinin " (≙ KRSER) aus der Gruppe aller mit Digoxin intoxikierten Patienten dargestellt.

(Die Berechnung der Klassenbreite, also des Intervalls zwischen den einzelnen Klassen - hier o,2 mg% - erfolgt, dem Einfluß des Untersuchers entzogen, durch einen programm - internen Algorithmus ((Dixon 1977)); der angegebene " interval name " entspricht dabei der Klassenmitte. " 1.2ooo " steht also für die Klasse von 1,1 bis 1,3 mg% .)

Das Bild der Verteilung der ermittelten Werte (vom Rechner erstellt, daher die stark schematisierte Schreib - weise) zeigt für " Kreatinin im Serum " eine Verschie - bung zu den niedrigeren Beträgen; ganz offensichtlich ent - spricht dieses Bild nicht dem Verteilungsmuster einer Nor - malverteilung.

Der Absolutwert des Korrelationskoeffizienten, welcher zur Sicherung einer möglichen Abhängigkeit zwischen der Serumglykosidkonzentration und den einzelnen Laborparametern berechnet wurde, stellt kein allein gültiges Maß für eine statistisch sichere Aussage über eine lineare Abhängigkeit dar.

Daher wurde zusätzlich die Signifikanz des Korrelations - koeffizienten (Algorithmus bei : Bronstein und Semendja - jew, 198o) berechnet.

Die Aussagekraft dieses Wertes (der in den Tabellen auf Seite 23 ff mit den beim t - Test üblichen Kürzeln an - gegeben ist) ist allerdings auch noch begrenzt, wie die Abbildung 3 auf Seite 55 zeigt:

In dem dargestellten Fall der Korrelationsberechnung zwischen dem Serumdigitoxinspiegel und dem Kreatinin im Serum wird ein relativ hoher Korrelationskoeffizient von o,662, dessen Signifikanz sich rechnerisch sichern läßt ($p < o,o1$) , durch die Betrachtung des Verteilungsmusters

(Fortsetzung des Textes auf Seite 56)

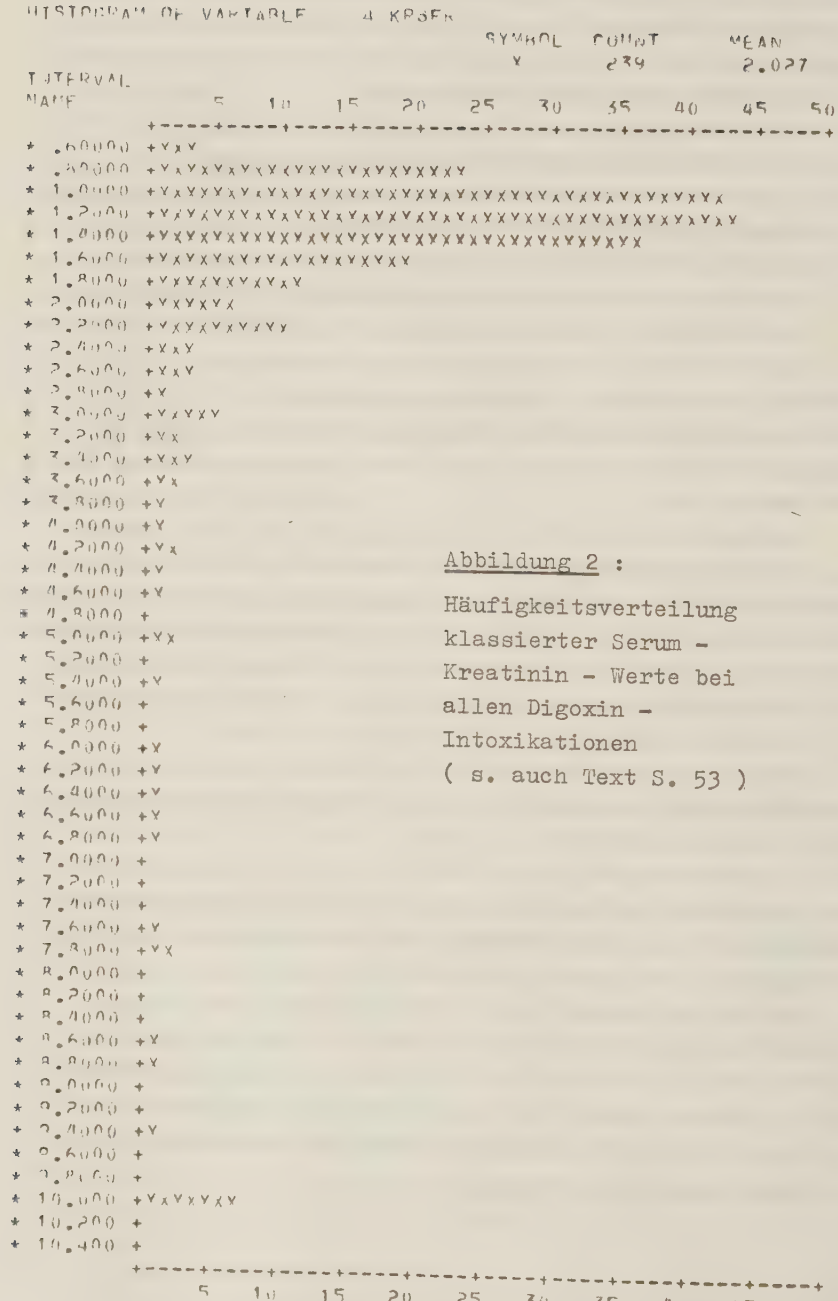
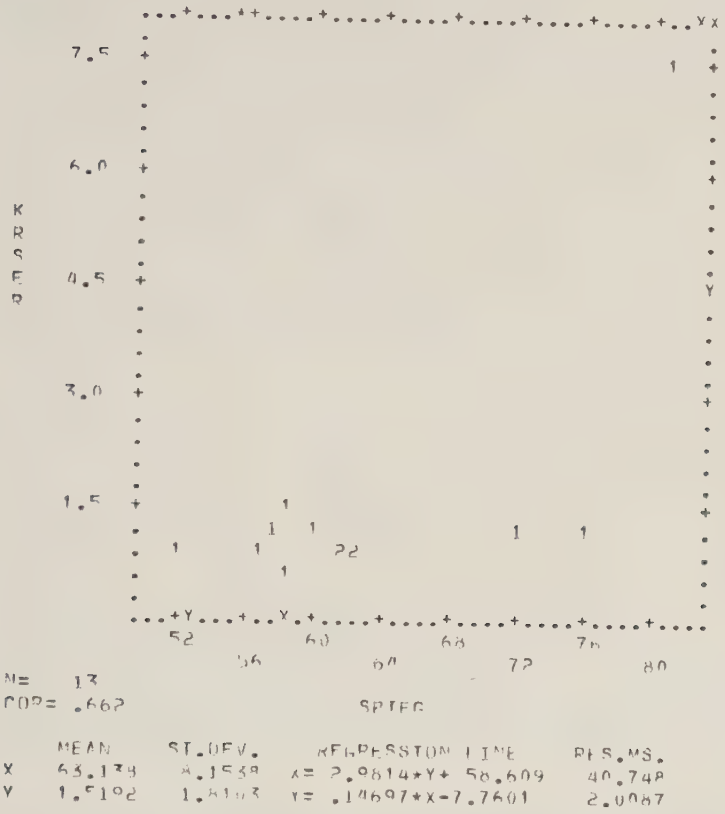


Abbildung 2 :

Häufigkeitsverteilung klassierter Serum - Kreatinin - Werte bei allen Digoxin - Intoxikationen

(s. auch Text S. 53)

Abbildung 3 Datenpaare und Korrelationsberechnung
Kreatinin im Serum (KRSER) y - Achse
Serumdigitoxinspiegel (SPIEG) x - Achse



N= 13
COR= .662

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	68.138	8.1538	X= 2.9814*Y+ 58.609	40.748
Y	1.5192	1.8103	Y= .14697*X-7.7601	2.0087

Legende : N : Anzahl der Fälle
COR : linearer Korrelationskoeffizient
MEAN + ST.DEV. : Mittelwert und Standardabweichung der beiden Parameter
REGRESSION LINE: Gleichungen der Regressionsgeraden von X auf Y sowie von Y auf X
RES.MS. : " Residual mean square error "
(Algorithmus bei Dixon 1977)

Zur Interpretation s. Text S. 53 und 56.

der Wertepaare in seiner Bedeutung nichtig :

Die hohe lineare Korrelation kommt ganz offenbar durch einen sog. " Ausreißer " - Wert zustande, im Übrigen ist das Kreatinin im Serum bei allen Digitoxinkonzentrationen im Serum nur relativ geringen Schwankungen unterworfen.

Da es also offenbar sinnvoll ist, neben den reinen Re - chenoperationen auch das Bild der Verteilung in die Ana - lyse mit einzubeziehen, wurden alle errechneten Korrela - tionen anhand der Bilder der Verteilung auf eine " op - tisch wahrscheinliche " Abhängigkeit geprüft, um Fehlin - terpretationen durch einzelne Werte zu vermeiden.

Wegen der Vielzahl der dazu durchgeführten Berechnungen und Kontrollen ist auf Seite 57 ein Fall einer echten und statistisch gesicherten Korrelation exemplarisch darge - stellt.

Es handelt sich um Daten aus der Gruppe der bis 5o Jahre alten Patienten mit einer Digoxinintoxikation.

Die Graphik zeigt den Fall einer hohen negativen Kor - relation ($p < 0{,}005$) am Beispiel der nach Cockcroft errechneten Kreatininclearance (≙ KRECOCK) im Verhält - nis zu den gemessenen Serumdigoxinspiegeln.

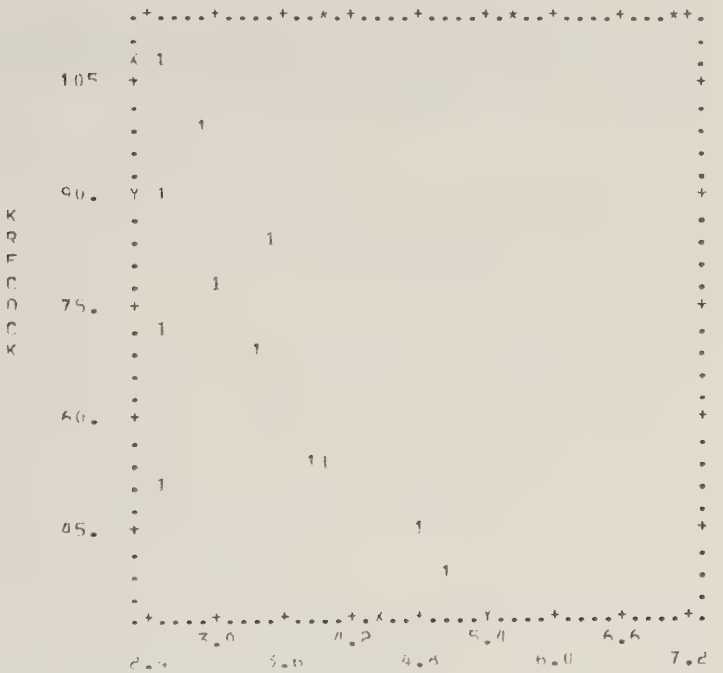
Echte lineare Korrelationen liegen also nur in den Fäl - len vor, in denen das entsprechende Symbol in der Tabelle aufgeführt ist, auch, wenn der errechnete Signifikanzwert noch in anderen Fällen zu statistisch brauchbaren Ergebnis - sen führen würde.

Auch zu den in Tabelle 23 wiedergegebenen Vierfelder - tafeln mit den Ergebnissen des Vergleiches zwischen den EKG's bei und nach Digoxinintoxikation sind noch einige statistisch - methodische Erläuterungen notwendig.

Die Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeiten, die denen der auf Seite 8 für den t - Test gezeigten Symbole entspre - chen, beziehen sich auf die Aussage, daß die Wahrscheinlich - keit eines Wechsels von " bei Intoxikation / ja " auf " nach Intoxikation / nein " ebenso groß ist wie die Wahr - scheinlichkeit eines umgekehrten Wechsels, nämlich von " bei Intoxikation / nein " auf " nach Intoxikation / ja " .

(Fortsetzung des Textes auf Seite 58)

Abbildung 4 Datenpaare und Korrelationsberechnung
Kreatininclearance nach Cockcroft (KRECOCK)
y - Achse
Serumdigoxinspiegel (SPIEG) x - Achse



N= 12
COR=-.716

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	3.750	.9878	Y=-.02869*X+ 5.3735	.02388
Y	69.083	22.003	Y=-17.765*X+ 129.56	261.20

Legende s. S. 55

Zur Interpretation s. Text S. 56.

Ist dies der Fall, so sind in den beiden entsprechenden Zellen der Vierfeldertafel gleiche Häufigkeiten zu erwarten.

Wenn die Summe dieser beiden Zellen der Vierfeldertafel " n " ergibt, so ist demzufolge in jeder Zelle eine Anzahl von " n / 2 " zu erwarten.

Der Binomialtest wie auch der McNemar - Test testen die Hypothese, daß diese gleiche Anzahl in den beiden beobachteten Zellen der Vierfeldertafel gegeben ist.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Alter und Geschlecht zeigt eine starke Verlagerung zum höheren Lebensalter (47 % der Patienten sind 71 Jahre und älter) sowie ein deutliches Überwiegen weiblicher Patienten, vor allem in den Gruppen von Patienten mit höherem Lebensalter.

Das Verhältnis weiblich : männlich, das insgesamt 1,62 : 1 beträgt, verschiebt sich in der Gruppe der 71 - jährigen und älteren Patienten auf 2,18 : 1 .

Die deutlich höhere Zahl der Frauen unter den Erkrankten ist wohl auf die insgesamt höhere Lebenserwartung und die damit in den höheren Altersgruppen zwangsläufig höhere Zahl erkrankter Frauen gegenüber gleichaltrigen Männern zurück - zuführen.

Die Tatsache, daß ältere Menschen überhaupt in so deut - licher Weise vertreten sind, erklärt sich wie folgt :

Neben dem Umstand, daß ca. zwei Drittel aller Digitalis - Rezepte für über 65 - jährige Patienten ausgestellt wer - den (Schnitger 1978) und diese damit auch den Hauptan - teil der Digitalisintoxikationen stellen, ist der ältere Mensch aufgrund verschiedener Faktoren besonders zur Digi - talisintoxikation disponiert :

Eine koronare Minderdurchblutung steigert die Sensibili - tät des Myocards für Digitalis und erhöht damit das Intoxi - kationsrisiko (Gilfrich et al. 1975) , die Muskelmasse ist vermindert (Risler et al. 1974, Kochsiek et al. 1977) , eine Tatsache, die aufgrund der reziproken Beziehung der Serumglykosidkonzentration zur fettfreien Körpermasse (Gilfrich et al. 1975) das Intoxikationsrisiko ebenfalls erhöht, da die Glykosidkonzentrationen im Serum und im Myo - card korrelieren (Jeliffe 1968, Güllner 1974, Smith 1978) .

Weiterhin ist eine Herabsetzung der glomerulären Filtra - tionsrate (GFR) im Alter zu berücksichtigen, die eben - falls als Dispositionsfaktor wirken kann (Literatur s. S. 71) .

Das Alter allein ist noch kein Risikofaktor (Beller 1971) ; die oben genannten Erscheinungen (und damit eine Intoxikation) sind allerdings meist im höheren Lebens - alter zu finden (Buffle 1976) .

Daß " Herzinsuffizienz " als häufigst genannte Diagnose im untersuchten Krankengut auftaucht, ist in Anbetracht der Tatsache, daß dieses Krankheitsbild die " klassische " Indikation für herzwirksame Glykoside darstellt, nicht überraschend.

Für den hohen Anteil der Diabetiker (66 von 27o ≙ 24,4 % gegenüber 4 % der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ((Gross et al. 198o))) läßt sich als Erklärung die Vorauswahl nennen, die durch die Berücksichtigung von stationär in einer Medizinischen Klinik behandelten Patienten gegeben ist.

Möglicherweise ist auch noch ein anderer Faktor für den hohen Anteil der Diabetiker verantwortlich :

Eine, sich z.B. im Falle eines " entgleisten " Diabetes einstellende, Azidose kann die Toxizität herzwirksamer Glykoside steigern (Köhler et al. 1972, Gross et al. 198o) .

Andere Autoren kommen allerdings zu anderen Ergebnissen : Krebs (198o) zitiert mehrere Studien, welche eine Azidose als Ursache einer Wirkungsabschwächung positiv inotroper Pharmaka " wahrscheinlich machen " , und Larbig (1972) weist auf Untersuchungen hin, nach denen eine Azidose die Digitalistoleranz erhöht.

Die hier vorliegenden Daten erlauben keine sichere Beurteilung dieses Problems, da die Einstellung eines eventuell vorhandenen Diabetes nicht berücksichtigt wurde.

Auf die Bedeutung einer Niereninsuffizienz für eine Digitalisintoxikation wurde bereits hingewiesen (S. 51) ; diese Diagnose wurde in 48 von 27o Fällen (≙ 17,8 %) gestellt.

Aus der Literatur sind z.T. noch wesentlich höhere Anteile niereninsuffizienter Patienten aus Kollektiven mit Digitalisintoxikation bekannt :

Haasis et al. (1975) fanden eine eingeschränkte Nierenfunktion in 72 % der Fälle von Digitalisintoxikation als Ursache; Demers (1977) gibt den Wert mit 7o % an und zitiert 4 Studien, die Werte zwischen 65 % und 75 % er -

mittelten. (Die aus der Literatur genannten Vergleichs - zahlen beziehen sich auf Digoxin - Intoxikationen.)

Zur Diagnose " Herzrhythmusstörungen " kann in der Retrospektive nur gesagt werden, daß hier möglicherweise bereits ein gewisser Anteil an Intoxikationserscheinungen enthalten ist, der sich in der Retrospektive nicht mehr eruieren läßt.

Auf die durch Minderperfusion hervorgerufene myocard - sensibilisierende Wirkung der koronaren Herzkrankheit wur - de bereits hingewiesen.

Die Diagnose " Herzklappenvitium " wurde nicht spe - zifiziert, doch ist beispielsweise eine Mitralstenose als Digitalis - sensibilisierender Faktor bekannt (Parashar 1979) .

Gleiches gilt für ein Cor pulmonale (Beller 1971, Kochsiek 1977, Parashar 1979) , das im Untersuchungsgut zwar nicht zu den häufigsten Diagnosen gehörte, aber in 5 von 27o Fällen auftauchte.

Ein Herzschrittmacher kann durch Senkung des Herzzeit - volumens und die damit verbundene Minderung der GFR eben - so zur Digitalisintoxikation disponieren (Larbig 1972) .

Von den meistgenannten Diagnosen entsprachen also min - destens vier (Niereninsuffizienz, Herzklappenvitium, koronare Herzkrankheit und Zustand nach Schrittmacher - Implantation) bekannten Dispositionsfaktoren für eine Di - gitalisintoxikation; die Herzrhythmusstörungen dürften eher Folge als Ursache einer Intoxikation sein.

Da bei Myocardinfarkt und Hypertonus unter bestimmten Bedingungen eine Digitalisbehandlung indiziert ist (Li - teratur bei Krebs, 198o) , dürfte hier wie bei dem Punkt " Herzinsuffizienz " lediglich der aus anderen Gründen (Dispositionsfaktoren s.o.) intoxikierte Anteil von Pa - tienten, der sich - in unterschiedlicher Höhe - in jedem mit Digitalis behandelten Kollektiv findet, vorliegen.

Die statistischen Berechnungen stützen diese These auf den ersten Blick nur teilweise.

Lediglich bei Pyelonephritis und Digitalisintoxikation findet sich der zu erwartende signifikante Unterschied zu

den nicht Erkrankten; bei Herzinsuffizienz und den zusammengefaßten Herz-/Kreislauf - Erkrankungen ist der Serum - digoxinspiegel der Erkrankten signifikant niedriger als jener der nicht Erkrankten (jeweils auf das spezielle Krankheitsbild bezogen) .

Diese Erscheinung läßt sich durch die bereits angesprochene Tatsache erklären, daß ausschließlich durch eine Digitalisintoxikation bereits vorselektierte Patienten Eingang in das Untersuchungsgut fanden.

Bei einem Vergleich einzelner Untergruppen mit dem Rest des Patientenkollektivs wurden also immer nur bereits pathologische (da übernormal erhöhte) Serumdigoxinspiegel verglichen, so daß hochsignifikante Unterschiede nur bei extremen Werten einer Untergruppe vorkommen können.

Im Gesamtvergleich (Tabelle 6) findet sich die Glykosidintoxikation als besonders vom übrigen Krankengut abweichend.

Diese Tatsache ist damit zu erklären, daß eine sofort als solche diagnostizierte Digitalisintoxikation eine klinisch auffällige und starke Symptomatik zeigen muß, die wiederum (angenähert) mit einem entsprechend hohen Serumglykosidspiegel korreliert (Literatur s. S. 59) .

Außerdem finden sich in der Gruppe der von vornherein als Fälle von Digitalisintoxikation erkannten Patienten auch jene, die nach der in suizidaler Absicht erfolgten Einnahme von z.T. größeren Mengen von herzwirksamen Glykosiden in die Klinik eingeliefert wurden und teilweise exzessiv hohe Serumdigoxinspiegel aufwiesen (s. S. 44 - 48) .

Die Letalität von Digitalisintoxikationen liegt bei etwa 5 bis 2o % (Literatur bei Mäurer, 1979) , nach anderen Angaben (Rios 197o) bei ca. 7 % .

Die eindeutige Nennung einer Digitalisintoxikation als Todesursache erfolgte im untersuchten Patientengut bei keinem der verstorbenen Patienten; lediglich in einem Fall (s. S. 47/48, Fall 8) wurde sie als " wahrscheinliche " Todesursache angegeben.

Die Digitalisintoxikation ist als Todesursache schwer nachzuweisen (Chung 1969) ; der Bezug zwischen der Einnahme eines herzwirksamen Glykosids und dem eingetretenen Exitus ist bei suizidwilligen Patienten am einfachsten herzustellen (Kochsiek et al. 1977) .

Wird die Digitalisintoxikation als Todesursache nicht durch eine Glykosid - Konzentrationsbestimmung im Myocard gesichert, bleibt sie meist als " Herz-/Kreislauf - Versagen " unerkannt (Rietbrock und Alken, 1979) , da es meist kardiale Arrhythmien sind, die bei der Digitalisintoxikation zum Exitus führen (Rios 1970) .

In diesem Sinne sind von den in Tabelle 7 und 8 genannten, in den Krankenakten angegebenen Todesursachen die Lungenembolie sowie " Andere und ohne Angabe " atypisch (gilt eingeschränkt für " ohne Angabe " !), während sich hinter " Herzversagen " resp. " Herz-/Kreislauf - Versagen " eine nicht erkannte oder nicht sicher nachgewiesene Digitalisintoxikation verbergen kann.

Der einzige ad exitum gekommene Patient mit einer Digitoxinintoxikation taucht übrigens in einer dieser beiden fraglichen Gruppen auf. Der bei ihm festgestellte höchste Serumglykosidspiegel liegt allerdings im unteren Bereich des insgesamt gefundenen Spektrums.

Bei den Digoxin - Fällen sind die für Herz - und Herz-/Kreislauf - Versagen gefundenen Werte absolut, allerdings nicht statistisch signifikant größer als die bei den anderen Todesursachen gemessenen Serumkonzentrationen.

Auffallend ist der statistisch signifikante ($p \leq 0{,}025$ bzw. $\leq 0{,}01$) Unterschied zu der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten, die sich wiederum von der Gruppe der an Lungenembolie / anderen Ursachen Verstorbenen überhaupt nicht unterscheiden.

Eine Zusammenfassung in nur noch zwei Gruppen von Todesursachen (Tabelle 11 und 12) , die überdies den statistischen Vorteil einer Vergrößerung der jeweiligen Gruppen bietet, ergibt grundsätzlich keine anderen Ergebnisse :

Die an " Herz-/Kreislauf - Versagen " verstorbenen Patienten weisen einen signifikant ($p \leq 0{,}01$) höheren

Serumdigoxinspiegel auf als die an anderen Todesursachen Verstorbenen, die sich wiederum nicht von den nicht Verstorbenen unterscheiden.

Dies erlaubt den Schluß, daß eine höhere Serumdigoxinkonzentration im Serum eine höhere Gefärdung des Patienten quoad vitam bedeutet.

Ebenso ergibt sich, daß ein Tod an Digitalisintoxikation allein aus der Serumglykosidkonzentration nur wahrscheinlich gemacht, nicht aber bewiesen werden kann, da sich der Serumglykosidspiegel bei einigen Todesursachen nicht signifikant von dem der nicht verstorbenen Patienten unterscheidet.

Praktisch bedeutet dies, daß ein Patient mit einer hohen Serumglykosidkonzentration stärker gefährdet ist, daß aber im Falle des Exitus letalis auch eine andere Ursache als die Digitalisintoxikation in Frage kommt.

(Ausnahmefälle von bis 1o und mehr ng / ml Serum, wie sie z.B. nach in suizidaler Absicht erfolgter Einnahme von Herzglykosiden gefunden werden, sind sicherere, aber auch keine zwingenden Beweise.)

Die Bedeutung des Serum - Kalium - Spiegels wird bei der Diskussion der Laborbefunde noch erörtert.

Hier soll erwähnt werden, daß eine Hyperkaliämie eine - möglicherweise auch prognostisch - bedeutsame Erscheinung bei der Digitalisintoxikation darstellt; ein Phänomen, das (u.a.) von Bismuth et al. (1973) untersucht wurde und vor allem bei schweren Intoxikationen, mit dem Grad der Intoxikation zunehmend (Wambach 1979), auftritt.

Die Ergebnisse der Gruppe um Bismuth, die ausschließlich Digitoxinintoxikationen vorwiegend suizidaler Genese untersuchte, zeigten, daß bei einer Serumkaliumkonzentration von mehr als 5,5 mval / l kein Patient überlebte, bei weniger als 5,o mval / l kein Patient verstarb.

Diese retrospektiv gefundene exakte Grenze wurde zwar in einer weiteren Studie nicht bestätigt, doch konnte die Beziehung zwischen sehr hohen Serumdigoxinkonzentrationen und hohen Serumkaliumwerten gezeigt werden (Risler et al. 1975).

Die Berechnung der mittleren Serumkaliumwerte für die oben erwähnten, nach Todesursachen klassierten Gruppen von Patienten im eigenen Untersuchungsmaterial ist in Tabelle 9 und 1o dargestellt.

Die geringen Abweichungen der einzelnen Werte sind in der statistischen Auswertung bestätigt worden :

Allein in der Gruppe der aus nicht bekannter Ursache verstorbenen Patienten einschließlich der Suizidversuche findet sich ein von den übrigen Daten signifikant abweichender Wert ($p < 0{,}01$; $p < 0{,}05$ hier nicht berücksichtigt) .

Die Einbeziehung der Suizidversuche bedeutet die Einbeziehung von Patienten mit sehr hohen Serumglykosidspiegeln, und der - wie gezeigt - analog erhöhte Serumkaliumwert unterstützt die bisher gefundenen Ergebnisse (s.o.), nach denen eine Abhängigkeit zwischen beiden besteht.

Der Mechanismus der korrelierenden Erhöhung beider Werte dürfte in der durch Digitalis verursachten Hemmung der Membran - ATPase mit analoger Erhöhung des freien Kalium im Serum zu sehen sein (Risler et al. 1975, Wambach 1979) .

Der Anteil von 7o,7 % vordigitalisierter Patienten (191 von 27o) zeigt, daß die Einstellung eines Digitalispatienten in der Praxis ein nicht einfaches Problem darstellt.

Ein Aspekt, der hier mangels Datenmaterial nur angesprochen werden kann, ist die Compliance des Digitalispatienten; auf dieses Problem ist in der Literatur mehrfach hingewiesen worden (Doering 1977, Übersicht bei Krebs 198o).

Da es in der Retrospektive nicht möglich war, Gewissheit über die Einnahmegewohnheiten der Patienten zu erlangen, wurde die von ihnen angegebene täglich eingenommene Menge als " Dosis " in die Datensammlung aufgenommen; inwieweit der jeweilige Patient sich an die ärztliche Dosierungsempfehlung hielt, bleibt fraglich. (Dieses Problem verliert allerdings an Bedeutung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß nach verschiedenen Compliance - Studien ((zitiert bei Krebs 198o)) die Zahl der überdigitalisierten Patienten bei o - 25 % liegt und die Unterdigitalisierung das Hauptproblem darstellt .)

Die Häufigkeit, mit der einzelne Präparate im Untersuchungsgut vorkommen, ist schwer zu bewerten.

Zahlen über die prozentualen Anteile, in denen die einzelnen Präparate in den Kliniken eingesetzt werden, lagen nicht vor, und auch mit solchen Werten ließen sich aufgrund eines Anteils von nur ca. 3o % erst stationär intoxikierter Patienten keine sicheren Aussagen machen.

Die bei den Patienten in Abhängigkeit vom eingenommenen Präparat errechneten mittleren Serumglykosidspiegel ergeben, bis auf eine Ausnahme, keine sicheren Unterschiede.

Acetylierte und methylierte Digoxine werden zwar quantitativ besser resorbiert als Digoxin (Ruiz - Torres und Burmeister 1972, Flasch 1975, Demers 1977) , doch wird ß - Methyldigoxin teilweise (Ohnhaus 1976) , Acetyldigoxin sogar vollständig zu Digoxin metabolisiert (Ruiz - Torres und Burmeister 1972) .

Doering et al. (1977) fanden zwar bei ihren mit ß - Methyldigoxin behandelten Patienten signifikant niedrigere Serumdigoxinkonzentrationen als bei den übrigen Patienten, führen dies aber darauf zurück, daß die ß - Methyldigoxin - Fälle stationäre Patienten, die anderen dagegen Neuaufnahmen gewesen seien.

Larbig und Haasis (1977) fanden keinen signifikanten Unterschied in der Serumglykosidkonzentration bei verschiedenen Digoxinderivaten.

Für Digitoxin konnte eine entsprechende Analyse nicht durchgeführt werden, da alle 15 Patienten dieser Gruppe das Handelspräparat Digimerck^{R} erhielten.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß im Falle des hier vorliegenden Untersuchungsgutes das von den Patienten eingenommene Digoxinpräparat ohne Einfluß auf die Höhe des toxischen Serumspiegels war.

Ein in einem Fall gesicherter Unterschied zwischen zwei Präparaten (nur mit $p < 0{,}025$) ist dabei ohne Belang für die Gesamtbeurteilung.

Die Analyse der Laborwerte der Fälle von Digitoxin - Intoxikationen (S. 23, Tabelle 13) zeigt (im Gegensatz zu den Digoxin - Fällen; s.u.) keine signifikanten Unterschiede der Nierenparameter " Kreatinin im Serum " und " Harnstoff im Serum " gegenüber den klinischen Normwerten.

Statistisch hochsignifikant unter den Normwerten liegen die bei den Digitoxin - Intoxikationen gefundenen Werte für Albumin im Serum und die errechnete Kreatininclearance.

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten (S. 27, Tabelle 14) zeigte nur für die Kreatininclearance eine lineare Beziehung zum Serumdigitoxinspiegel.

Nach den vorliegenden Daten finden sich also bei Digitoxinintoxikationen, abweichend von der Norm, nur signifikant gesenkte Serumalbumin - Werte sowie eine stark erniedrigte endogene Kreatininclearance.

Eine Ursache für eine Digitoxinintoxikation kann allerdings in einer Einschränkung der Nierenfunktion nicht gesehen werden, da die Niere für die Ausscheidung von Digitoxin nur eine relativ geringe Rolle spielt.

Nur ca. 6o - 8o % des aufgenommenen Digitoxins werden in Form polarer Metaboliten renal ausgeschieden (Kolenda 1976, Peters et al. 1976) .

Eine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der Serumdigitoxinkonzentration ließ sich nicht nachweisen (Beller et al. 1971, Rasmussen et al. 1972, Peters et al. 1974, Storstein 1974, Peters et al. 1977) ; bei bestehender Niereninsuffizienz wird Digitoxin vermehrt enteral ausgeschieden - ein Eliminationsweg, über den im Normalfall nur ca. 17 % einer gegebenen Dosis ausgeschieden werden (Kolenda 1976) - , so daß die globalen Eliminationskonstanten bei Gesunder und Anurikern gleich sind (Storstein 1974, Ohnhaus 1976, Kramer 1977, Schnitger 1978) .

Die Albuminfraktion im Serum ist für die Diskussion der Digitalispharmakokinetik von Interesse, da 2o - 3o % des im Körper befindlichen Digoxins und sogar 9o - 97 % des Digitoxins an Serumeiweiß gebunden vorliegen (Gilfrich und Schölmerich 1975, Kolenda 1976) .

Diese Tatsache sowie der Umstand, daß Digitoxin zu ca. 26 % , Digoxin zu etwa 7 % einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, erklären die unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten von 1o2 - 11o Stunden bei Digitoxin gegenüber 33 - 45 Stunden bei Digoxin (Literatur bei Krebs 198o) .

Eine Abnahme des Serumalbumingehaltes bewirkt jedoch eine nur geringe Verminderung der Eiweißbindung (Demers 1977) . So konnten in einer Studie von Rasmussen et al. (1972) durch eine Korrekturberechnung für unterschiedliche Serumproteinspiegel alle bis dahin signifikanten Unterschiede zwischen einer Gruppe mit gestörter und einer Vergleichsgruppe mir normaler Nierenfunktion beseitigt werden; die Mittelwerte in der insuffizienten Gruppe von Patienten lagen dabei noch deutlich unter denen der Vergleichsgruppe.

Aus dem Gesagten läßt sich der Schluß ziehen, daß die deutliche Niereninsuffizienz, die sich im gesamten Digitoxin - Patientengut finden ließ, sicherlich keinen Dispositionsfaktor für eine Intoxikation darstellt.

Vielmehr muß die Tatsache berücksichtigt werden, daß eine bestehende Niereninsuffizienz die Indikation für eine Digitalisbehandlung darstellen kann.

Das gleichzeitige und statistisch signifikant korrelierte Auftreten hoher Serumdigitoxinspiegel und niedriger Kreatininclearance - Werte ist also nicht Ausdruck einer kausalen Beziehung zwischen beiden; eine solche ist auszuschließen (Peters et al. 1974, Grosse - Brockhoff 1975, Peters et al. 1977) .

Die Nierenfunktion erlangt für die Ausscheidung von Digitoxin nur im Fall einer gleichzeitigen Leber - und Niereninsuffizienz Bedeutung, da in diesem Fall die Leber als " compensatory excretion pathway " (Storstein 1974) nicht mehr funktionell wirksam ist, so daß es zu einem Ansteigen der Digitoxin - Serumhalbwertszeit und einem Absinken der totalen Digitoxin - Clearance kommt (Zilly et al. 1976, Rietbrock und Alken 1979) .

Bei der Einzelanalyse des Datenmaterials zeigt sich, daß ein großer Teil der Digitoxinpatienten vor der Ein - lieferung in die Klinik eine Dosis von o,2 mg Digitoxin / Tag eingenommen hatte, die in der Klinik sofort auf o,1 mg / Tag reduziert wurde.

Offenbar ist also in dieser einfachen Überdosierung die Ursache für die vorliegenden Intoxikationen zu sehen.

Dies entspricht der von Grabensee und Risler (1976) getroffenen Feststellung, daß Digitalisintoxikationen bei Digitoxin meist in zu hoher Dosis ihren Ursprung haben.

Im Fall der Digoxin - Intoxikationen zeigen die Labor - daten in fast allen Fällen signifikante Abweichungen von den jeweils höchstzulässigen Normwerten :

a) In der Gruppe aller mit Digoxin intoxikierten Patienten findet sich ein im oberen Normbereich (sowohl vom Mittel - wie vom Maximal - Normwert signifikant un - terschieden) liegender Serumkaliumwert.

Die Nierenparameter " Kreatinin im Serum " und " Harnstoff im Serum " liegen im deutlich pathologisch erhöhten Bereichen; die Kreatininclearance ist auf weniger als die Hälfte der Norm erniedrigt.

Dieser Kreatininclearance - Wert ist der einzige in der Gruppe " Digoxin - alle Patienten " , der signifikant mit der Serumdigoxinkonzentration korreliert.

Diese, an allen Fällen von Digoxin - Intoxikation ermittelten Werte ändern sich in den einzelnen Altersgrup - pen z. T. deutlich (im Folgenden sind nur die wesentlichen Abweichungen von der Norm genannt ; sämtliche diskutierten Daten finden sich in Tabelle 13 und 14, S. 23 ff) :

b) In der Gruppe der bis 5o Jahre alten Patienten liegt der Serumkreatinin - Wert im Normbereich, Harnstoff im Serum ist nur schwach signifikant erhöht. Der Mittelwert der Kreatininclearance liegt zwar noch im pathologischen Be - reich, ist aber gegenüber dem Gesamtmittelwert aller Digoxin - Fälle verbessert.

Eine statistisch signifikante Korrelation ergibt sich zwischen der Kreatininclearance und dem Serumdigoxinspiegel (s. S. 56 / 57) .

c) In der Gruppe der 51 bis 6o Jahre alten Patienten zeigt sich ein dem Gesamtkollektiv entsprechendes Bild. Serumkreatinin, Harnstoff i. S. und die Kreatininclearance liegen mit teilweise sehr deutlichem Unterschied zu den Normwerten im pathologischen Bereich, Korrelationen lassen sich jedoch statistisch nicht sichern.

d) In der Gruppe der 61 bis 7o Jahre alten Patienten bietet sich ein Bild, das in der Gesamtaussage dem beim Betrachten aller Digoxinfälle gewonnenen entspricht. In den Berechnungen der Korrelationskoeffizienten findet sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem Serumdigoxinspiegel.

e) In der Gruppe der 71 bis 8o Jahre alten Patienten gilt bezüglich der Abweichungen der gefundenen Werte von den klinischen Normwerten das oben Gesagte.

f) In der Gruppe der über 8o Jahre alten Patienten ergibt sich ein im Vergleich mit den anderen Altersgruppen uneinheitliches Bild; Kreatinin im Serum unterscheidet sich nicht statistisch signifikant vom oberen Normwert; Harn - stoff i. S. und die Kreatininclearance dagegen sind deut - lich übernormal bzw. unternormal verändert.

Eine signifikante positive Korrelation ergibt sich zwischen Körpergewicht und Serumdigoxinkonzentration.

In dieser Gruppe findet sich die absolut höchste Serumdigoxinkonzentration; Kreatininclearance und Körper - gewicht sind hier im Vergleich zu allen anderen Alters - gruppen am niedrigsten.

Sieht man alle Altersgruppen gemeinsam, wird erkennbar, daß sich Abweichungen von der Norm bei drei Parametern fast überall feststellen lassen :

Das Kreatinin im Serum ist (bis auf die angesprochenen Ausnahmen) übernormal erhöht; das Gleiche gilt für Harn - stoff im Serum; die Kreatininclearance ist in allen Gruppen auf deutlich unterhalb der Norm liegende Werte reduziert.

Das mittlere Körpergewicht liegt in allen Gruppen zwischen ca. 62,5 und 66,o kg; eine Ausnahme bildet die letzte Gruppe der ältesten Patienten, die auch einen herausragend hohen Serumdigoxinspiegel aufzuweisen hat.

Sucht man anhand dieser Daten nach einer möglichen Ursache für eine Digoxinintoxikation, so fällt die durchweg verminderte Nierenfunktion auf.

Dabei ist zu beachten, daß die Kreatininwerte im Serum, die in den vorliegenden Fällen von allen drei in Frage kommenden Parametern (Kreatinin im Serum, Harnstoff i. S., Kreatininclearance) z. T. keine Veränderung gegenüber der Norm zeigten, wenn die beiden anderen Parameter bereits pathologisch verändert waren, keine absolut sicheren Indikatoren einer gestörten Nierenfunktion sind.

Kraatz und Ratzmann (1975) fanden zwar, daß das Serumkreatinin bei beginnender Niereninsuffizienz zuerst ansteigt und damit einen sehr empfindlichen Indikator darstellt, Brøchner - Mortensen et al. (1977 b) dagegen stellten bei 6o % ihrer Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz noch normale Serumkreatininwerte fest.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist altersabhängig (Cockcroft und Gault 1976) , sie vermindert sich um 1 % / Jahr ab dem 4o. Lebensjahr (Brøchner - Mortensen et al. 1977 a) bzw. nimmt um 1o ml/min / 1o Jahre ab (Kampmann et al. 1974) .

Die Serumkreatininwerte gelten dagegen als - beim Gesunden - altersunabhängig (Bodem und Gilfrich 1972, Kampmann et al. 1974, Brøchner - Mortensen et al. 1977 a, Kokenge et al. 1978) , obwohl hier auch die gegenteilige Meinung vertreten wird, wonach der Serumkreatininwert bei nierengesunden, über 6o Jahre alten Patienten ansteigen soll (Tammaro et al. 1978) .

Ein normaler Serumkreatininwert ist also bei einem älteren Patienten keine Gewähr für eine normale Nierenfunktion, da die GFR bereits vermindert sein kann; dies kann im Fall des Digoxin zur Kumulation und einer erhöhten Serumglykosidkonzentration führen (Grosse - Brockhoff et al. 1973, Demers 1977, Kokenge et al. 1978, Mäurer 1979) .

Zu einer sicheren Aussage über die Leistungsfähigkeit der Niere gelangt man durch die Bestimmung der GFR; dies geschieht meist mittels Bestimmung der Inulin - oder, wie hier, der endogenen Kreatininclearance.

Die Kreatininclearance ist ein zuverlässiger Indikator für die GFR (Ohnhaus et al. 1974) , wenn auch in der Praxis mit häufigen Durchführungsfehlern (Harnsammlung; vgl. Schirmeister et al. 1964 a) und dem systematischen Fehler belastet, daß sie - durch zusätzliche tubuläre Sekretion - einen höheren als den tatsächlichen GFR - Wert ausweist (Schirmeister et al. 1964 b, Demers 1977) .
(Der Faktor der fehlerhaften Durchführung kann wegen der hier rechnerisch durchgeführten Bestimmung vernachlässigt werden; zur Korrelation zwischen errechneten und gemessenen Werten s. S. 31 sowie 75) .

Die in dieser Studie in allen Patientengruppen stark erniedrigte Kreatininclearance besitzt also, unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen, eine gute Aussagesicherheit.

Sämtliche Patienten mit einer Digoxinintoxikation sind demnach in der Nierenfunktion mehr oder weniger stark eingeschränkt; der Schluß einer kausalen Verknüpfung liegt nahe.

Dieser, zur Intoxikation disponierende, Effekt einer Niereninsuffizienz ist an anderer Stelle bereits angesprochen worden (s. S. 51) und aus der Literatur belegbar (Jeliffe 1968, Ohnhaus et al. 1974, Haasis 1975, Singh et al. 1975, Ohnhaus 1976, Demers 1977, Doering und König 1977, Doering et al. 1977 b, Kübler 1978, Lehmann 1978, Ohnhaus 1978) .

Der bei einer Niereninsuffizienz erniedrigte Serumalbuminspiegel, der sich im Datenmaterial ebenfalls in allen Altersgruppen findet, ist im Fall des Digoxins, wegen der relativ geringen Plasmaeiweißbindung dieses Pharmakons (Koup et al. 1975) von wesentlich geringerer Bedeutung als bei Digitoxin (s. S. 67 / 68) .

Die in der letzten Gruppe gefundene Konstellation sehr hohes Alter + niedriges Körpergewicht + höchste gefundene mittlere Serumdigoxinkonzentration verdient besondere Beachtung.

Auf die Bedeutung der im Alter verminderten Muskelmasse wurde bereits hingewiesen (s. S. 59) ; wird ein im hohen

Alter stark reduziertes Gewicht (besser : fettfreie Körpermasse) nicht berücksichtigt, kann es zu Über - dosierung von Glykosiden und Intoxikation kommen (Gra - bensee und Risler 1976, Kochsiek et al. 1977, Larbig und Haasis 1977) .

Dieser Prozeß hat hier wahrscheinlich eine Rolle ge - spielt, da der Serumspiegel der Herzglykoside nicht grund - satzlich vom Alter, sondern von verschiedenen Faktoren wie Dosierung, Elimination etc. abhängig ist, die lediglich im Alter besonderen Änderungen unterworfen sein können (s. S. 59) .

In einer altergeschichteten Studie (Larbig und Haasis 1977) fand sich bei Digoxin, ß - Acetyldigoxin und ß - Methyldigoxin - mit einer Ausnahme - in verschiedenen Lebensaltersstufen kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumglykosidspiegeln.

Ganz offensichtlich ist also im vorliegenden Fall das verminderte Körpergewicht als der disponierende Faktor an - zusehen.

Die hier gefundenen Ergebnisse werden von anderen Unter - suchern zum größten Teil bestätigt :

Während Hennersdorf et al. (1977) keinen Unterschied zwischen einer Gruppe von intoxikierten Patienten und einer Vergleichsgruppe hinsichtlich Harnstoff, Kreatininclearance und Serumkaliumwerten fanden, errechneten Beller et al. (1971) in der toxischen Gruppe ihrer Digoxin - Patienten höhere Serumkreatininwerte als in der nicht - toxischen (die in der vorliegenden Studie durch die Normalwerte repräsen - tiert wird) und bestätigen das Fehlen einer signifikanten Änderung der Serumelektrolyte durch ihre Ergebnisse.

Scheler et al. (1965) ermittelten bei einem Durch - schnittsalter ihrer Patienten von 49,9 Jahren stark erhöhte Serumkreatininwerte, und Singh et al. (1975) fanden als einziger Unterschied der Intoxikationsfälle zur Norm eine signifikante Serum - Harnstoff - Erhöhung.

Grosse - Brockhoff et al. fanden eine gute Korrelation zwischen der Kreatininclearance und dem Serumdigoxinspiegel (1973) .

Es ergibt sich also ein uneinheitliches Bild, eine in - suffiziente Nierenfunktion aber findet sich mit einer Aus - nahme in allen genannten Studien, so daß diese wohl als sicher zur Intoxikation disponierender Faktor (bei Dig - oxin - Fällen) angesehen werden kann.

Die bereits angesprochene (s. S. 64) Beziehung zwischen der Serumglykosidkonzentration und den Serumka - liumwerten wurde noch weiter überprüft, indem der mittle - re Serumglykosidspiegel bei verschiedenen Serumkaliumwerten berechnet wurde (Tabelle 15 und 16, S. 29 ff) .

Diese Ergebnisse sind für die Digitoxinintoxikationen unergiebig, da hier nur ein Fall eines übernormal erhöh - ten Serumkaliumwertes vorlag, in dem ein an der Untergrenze des Gesamtkollektivs liegender Glykosidspiegel gefunden wurde.

Bei den Fällen von Digoxinintoxikation findet sich bei einem Serumkaliumspiegel von 6,3 - 7,2 mval / l Serum eine Serumdigoxinkonzentration von 5,01 ng / ml, die sich von den bei niedrigeren Kaliumwerten gefundenen Digoxin - spiegeln signifikant unterscheidet.

In der Klasse der noch höheren K^+ - Werte allerdings findet sich wieder ein deutlich niedrigerer Digoxin - Wert.

Eine eindeutige Tendenz zur Zunahme des Serumkalium - wertes bei steigender Serumdigoxinkonzentration läßt sich hier also nicht nachweisen.

Der Kaliumwert wurde daher in nur noch zwei Gruppen (normal ./. übernormal erhöht) eingeteilt, um durch eine klarere Abgrenzung vielleicht eindeutigere Ergebnisse zu erhalten.

Zusätzlich wurden die bisher nicht berücksichtigten Fäl - le von Suizidversuchen mit einbezogen.

Dabei ergaben sich im Fall der Digitoxin - Intoxikationen keine auswertbaren Ergebnisse, da, wie in der vorherigen Analyse, auch nach Einbeziehung des einen vorkommenden Sui - zidversuches in dieser Gruppe die Klasse " K^+ übernormal erhöht " nur mit einem Fall besetzt war.

Bei den Digoxin - Fällen brachte die Zusammenfassung in nur zwei Klassen für das vorher bereits untersuchte Patientengut keine signifikanten Ergebnisse im Unterschied der Serumdigoxinspiegel; nach Einbeziehung der Suizidfälle jedoch fand sich in der Klasse der Patienten mit übernormal hohen Serumkaliumwerten ein mäßig signifikant ($p < 0{,}025$) höherer Serumdigoxinspiegel.

Aus den vorliegenden Daten konnte also die zur Intoxikation disponierende Wirkung einer Hypokaliämie (Risler et al. 1974, Storz 1977, Shapiro 1978) nicht bestätigt werden, da sich die Mittelwerte des Serumkalium im oberen Normbereich befanden.

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß bei einer bestehenden Hypokaliämie ($\hat{=}$ erniedrigtes Gesamtkalium im Körper) der Serum - K^+ - Wert noch normal sein kann und die intrazelluläre K^+ - Senkung daher nicht erkannt wird (Koch - Weser 1975, Rietbrock und Alken 1979) .

Es zeigt sich jedoch, allerdings erst nach Einbeziehung der Fälle von Suizidversuch, eine gewisse Relation zwischen einer Hyperkaliämie und einem erhöhten Serumdigoxinspiegel.

Diese Relation wird von Wambach et al. (1979) bestätigt; auch Risler et al. (1975) fanden in ihrem Patientengut in Einzelfällen auf über 6,o mval / l erhöhte Serumkaliumspiegel und beobachteten in diesen Fällen ebenfalls erhöhte Serumdigoxinspiegel.

Da eine Bestimmung der Kreatininclearance nur bei 54 der 27o Patienten vorlag, wurde dieser Parameter rechnerisch nach der Formel von Cockcroft und Gault (1976) bestimmt.

Nach den von den Autoren vorgelegten Ergebnissen läßt sich damit eine hohe Anpassung an die tatsächliche Kreatininclearance erzielen.

Bei einem Vergleich der errechneten mit der gemessenen Clearance in den Fällen, wo ein solcher Meßwert vorlag, ergab sich ein linearer Korrelationskoeffizient von o,411 ($p < 0{,}005$) .

Der Vergleich der gemessenen und der errechneten Werte

der Kreatininclearance mit dem Kreatinin im Serum ergab für die gemessene Clearance ./. Kreatinin i. S. eine Korrelation von - o,369, für die gerechnete Clearance ./. Kreatinin i. S. einen Wert von - o,634 .

Das Bild der Verteilung weist dabei im letzteren Fall auf einen hyperbolischen Verlauf hin.

Die Tatsache der höheren Korrelation bei den errechneten Werten spricht für die Brauchbarkeit der oben genannten Formel und erlaubt die ausschließliche Verwendung solcherart errechneter Werte in dieser Studie (s. Tabelle 13 und 14) , wenn auch die Tatsache, daß die Datenverteilung eher einen Kurvenverlauf zeigt, in Anbetracht einer errechneten linearen Korrelation berücksichtigt werden sollte.

Bei der Verwendung der Formel von Cockcroft und Gault wurde auf die von den Autoren genannte Anpassung von - 15 % des errechneten Wertes bei weiblichen Patienten aus Gründen der rechnerischen Vereinfachung verzichtet.

Dennoch dürfen die in dieser Studie errechneten Werte wohl als hinreichend genau angesehen werden; in der Diskussion der Nierenparameter war eine niedrige Clearance der entscheidende Befund (s. S. 7o ff) ; die erwähnte rechnerische Anpassung hätte hier also eher noch niedrigere Werte ergeben, welche die Interpretation nicht mehr beeinflußt hätten.

Der Vergleich der bei den Patienten gefundenen mittleren Serumglykosidspiegel in Abhängigkeit von anderen gleichzeitig eingenommenen Pharmaka zeigt bei den Digoxinspiegeln keinen, bei den Digitoxinspiegeln in nur einem Fall einen Unterschied :

Die Serumdigitoxinspiegel der mit und ohne zusätzliche Gabe von Diuretika therapierten Patienten unterschieden sich, wenn auch nur mäßig signifikant ($p < 0{,}025$) , voneinander, wobei der Serumdigitoxinspiegel bei der Gruppe ohne zusätzliche Diuretikagabe der höhere war.

Um sicherzustellen, daß eventuelle signifikante Unterschiede in der Serumglykosidkonzentration tatsächlich einer

Medikamenteninteraktion und nicht anderen Ursachen entstammen, wurden die Gruppen " Mit Zusatzmedikation " und " Ohne Zusatzmedikation " der Digoxin - Patienten (jeweils bei den Diuretika und den Antiarrhythmika) auf Homogenität hinsichtlich Alter und Nierenfunktion miteinander verglichen.

Beeinflussungen der Nierenfunktion würden in einer Kumulation von Digoxin und einem entsprechend erhöhten Serumspiegel ihren Ausdruck finden (Jeliffe 1967).

Es zeigte sich jedoch, daß sich die Gruppe, die ein Diuretikum oder Antiarrhythmikum erhalten hatte, nicht signifikant von der jeweils nicht entsprechend therapierten Gruppe hinsichtlich des Alters und der Serumkreatinin - Werte (als Maß der Nierenfunktion) unterschied.

Die Serumdigoxinspiegel zeigten, wie erwähnt, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Bei der kritischen Wertung dieser Ergebnisse muß wieder berücksichtigt werden, daß alle Werte an einem durch die Intoxikation vorselektierten Patientengut ermittelt wurden.

Die Tatsache, daß der Digoxinspiegel bei der Gruppe der Patienten, die Diuretika erhalten hatten, nicht höher als bei den anderen Patienten war, enthält also lediglich die Information, daß Diuretika offenbar keine besonders hohe Intoxikation (anhand des Kriteriums " Serumdigoxinspiegel ") hervorrufen; die aus der Literatur bekannte Tatsache, daß Diuretika die Inzidenz von Glykosidintoxikationen erhöhen, wird dadurch nicht widerlegt.

Der Mechanismus des bei Gabe von Diuretika - um bis zu 45 % (Lehmann 1978) - erhöhten Intoxikationsrisikos ist in einer Diuretika - bedingten Hypokaliämie zu suchen (Koch - Weser 1975, Kolenda 1976, Storz 1977, Lehmann 1978, Shapiro 1978).

Wenn sich auch (s. Diskussion der Laborwerte S. 75) im Untersuchungsgut in keiner Altersklasse und auch bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs im Mittelwert keine Hypokaliämien nachweisen ließen, so ist doch (bei 15o von 246 Digoxin - Patienten, die zusätzlich Diuretika erhielten) im Einzelfall eine zur Intoxikation disponierende Hypokaliämie nicht auszuschließen.

Eine eventuelle Interaktion von Spironolacton mit dem Radioimmunoassay (Hennersdorf 1977) kann nicht beurteilt werden (s. dazu Literaturhinweise bei 2.1.1.1.) .

Der bei den Digitoxinfällen signifikant niedrigere Serumglykosidspiegel der unter Diuretikatherapie stehenden Patienten ist möglicherweise durch einen Spironolacton - Effekt zu erklären :

Dieses Pharmakon fördert - ebenso wie einige andere, hier nicht erfaßte Präparate (Solomon und Abrams 1972) - den Digitoxinabbau durch Enzyminduktion in der Leber.

Dieser Prozeß der beschleunigten Transformation erklärt möglicherweise den gesenkten Digitoxinspiegel gegenüber der Vergleichsgruppe, obwohl beide einem intoxikierten Kollektiv entstammen.

Der nach Wirkstoffen aufgeschlüsselte Vergleich der verschiedenen vorkommenden Antiarrhythmika erbrachte keinen Unterschied in den durchschnittlichen Serumdigoxinkonzentrationen.

Dieses Ergebnis wurde statistisch dadurch gesichert, daß, wie bei den Diuretika, die Nierenwerte in den einzelnen Gruppen verglichen wurden, um für den Fall signifikanter Unterschiede in den Serumdigoxinspiegeln (die ja nicht feststellbar waren) eine echte Interaktion zu sichern und eine Änderung der Serumglykosidkonzentrationen aufgrund geänderter Nierenfunktion auszuschließen.

Da sich im Vergleich zwischen den einzelnen Antiarrhythmika - Präparaten lediglich eine schwach signifikante ($p < 0{,}05$) Erhöhung bei den Serumkreatininwerten in der Gruppe der mit Prajmaliumbitartrat (Neo - Gilurytmal^{R}) therapierten Patienten gegenüber den mit Chinidinbisulfat (Chinidin - Duriles^{R}) behandelten nachweisen ließ, ist auch das Fehlen signifikanter Unterschiede in den Serumdigoxinkonzentrationen statistisch relevant.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die gleichzeitige Verabreichung eines Antiarrhythmikums mit einem Digoxinpräparat eine, möglicherweise durch andere, hier nicht erfaßte Faktoren hervorgerufene, Digoxinintoxikation nicht signifikant verstärkt.

Diese Feststellung gilt für verschiedene Antiarrhythmika gleichermaßen.

Das Fehlen eines Unterschiedes in der Serumglykosidkonzentration bei verschiedenen Präparaten deckt sich nicht mit Ergebnissen von Doering (1979) , der eine Erhöhung der Serumdigoxinkonzentration durch Chinidin, aber nicht durch andere Antiarrhythmika, fand.

Diese Beobachtung einer Digoxin/Chinidin - Interaktion wird durch andere Autoren bestätigt, wenn auch die Frage, ob der Mechanismus dieser Interaktion in einer Änderung des Digoxin - Verteilungsraumes begründet ist, zur Zeit noch kontrovers beantwortet wird (Doering und König 1978, Doering 1979, Risler et al. 1979 und 1980) .

Unabhängig von der Frage, ob die Digoxin - Clearance eindeutig mit der Chinidinserumkonzentration korreliert, darf als gesichert gelten (Risler et al. 1979) , daß sich die Kreatinin - Serumkonzentration und - clearance unter Chinidin nicht verändern. Dies wird im Vergleich der einzelnen Pharmaka durch die vorliegenden Daten bestätigt.

Bei der Auswertung der EKG's fällt neben einem weiten Spektrum verschiedener Befunde die mangelnde Abgrenzbarkeit der Serumdigoxinkonzentration bei verschiedenen Befunden auf (s. Tabelle 20) .

Signifikante Unterschiede zwischen den bei einzelnen EKG - Befunden ermittelten Serumdigoxinkonzentrationen lassen sich kaum finden (s. Tabelle 21) :

Nur der bei dem Bild des Linksschenkelblocks gefundene, im Vergleich sehr niedrige mittlere Serumdigoxinspiegel von 3,12 ng / ml unterscheidet sich von einigen anderen Werten in signifikanter Weise; außerdem finden sich im Fall des beim atrioventriculären Block ersten Grades (AVBL 1) gefundenen Serumdigoxinspiegels (welcher der zweitniedrigste in der Gesamtbeurteilung ist) noch signifikante Unterschiede zu den Werten bei AVBL 2 Typ Mobitz und polymorpher Extrasystolie.

Die Analyse der EKG's vom Tag der Glykosidspiegelbestimmung

(± 2 Tage) im Hinblick auf die QT - Zeit - die bei Digoxin - Intoxikationen häufig verändert ist (Litera - tur s. S. 81) - ergibt eine im Bereich niedriger Fre - quenzen (bis 7o / min) hochsignifikante Verkürzung die - ses Wertes; diese Beobachtung läßt sich jedoch im Bereich höherer Frequenzen nicht mehr machen, vielmehr findet sich eine schwach signifikante Verlängerung im Bereich von 111 bis 12o Kammeraktionen pro Minute.

Die Ergebnisse zu der Fragestellung, inwieweit bestimmte EKG - Befunde digitalisbedingt sein können, finden sich in Tabelle 23 auf Seite 42 f. (Erläuterungen und methodische Anmerkungen dazu s. S. 41 f. und 56 f.) .

Nach diesen Daten können zwei EKG - Befunde durch ihr in Abhängigkeit von einer Digoxinintoxikation vermehrtes Auf - treten mit z.T. hoher statistischer Sicherheit als digitalis - bedingt und eventuell, durch ihre Häufigkeit gegenüber der anderer EKG - Veränderungen, als digitalistypisch charakte - risiert werden.

Es handelt sich dabei um

das Auftreten monomorpher ventrikulärer Extrasystolen und die sogenannten " Innenschichtschädigungszeichen " , d.h., muldenförmig descendierende ST - Strecken - Senkungen in den Brustwandableitungen.

Es zeigen sich also sowohl Störungen der Reizbildung als auch der Repolarisation; Reizleitungsstörungen (atrioventri - culäre Überleitungsstörungen) haben sich in dieser Studie nicht als bevorzugte Manifestation einer Glykosidintoxikation erwiesen (s. dazu S. 81) .

Als Fazit läßt sich aus dem oben Gesagten ableiten, daß Digitalis -, d.h. hier Digoxin - Intoxikationen multiple EKG - Veränderungen hervorrufen, von denen sich einige als be - vorzugt auftretend gezeigt haben.

Das Bild der EKG - Befunde läßt keinen Rückschluß auf den Serumdigoxinspiegel und den Schweregrad der Intoxikation zu.

Im Bereich niedrigfrequenter Herzaktionen schließlich fin - det sich eine signifikant verkürzte QT - Zeit. (Die Verwen - dung der gemessenen QT - Zeit reicht zum Vergleich mit der Norm - QT - Zeit aus; eine Berechnung des frequenzkorrigier -

ten QT_c - Wertes ist nicht erforderlich (Erbel et al. 1979).)

Die Frage, inwieweit bestimmte EKG - Befunde mit bestimmten Serumdigoxinspiegeln korrelieren, wird in der Literatur fast einhellig beantwortet :

Der AV - Block 1. Grades wird häufig als " Frühsymptom " genannt, welches auch am häufigsten in einigen Studien auftaucht (Rösch und Weise 1973, Haasis und Larbig 1975, Hennersdorf 1976, Hennersdorf et al. 1977, Kochsiek et al. 1977, Belz und Erbel 1978) .

Formänderungen (Innenschichtalteration und Veränderungen der QT - Zeit) werden ebenfalls häufiger beobachtet (Ciresa und Amor 1969, Heesen und Lahrtz 1975, Erbel et al. 1979).

Während allerdings Hennersdorf et al. (1977) " bei hohen Spiegeln deutliche Zusammenhänge zwischen Art der Rhythmusstörung und der Höhe der Serumkonzentration " feststellten, wird von anderen Autoren übereinstimmend die fehlende Korrelation zwischen der Art der Rhythmusstörung und dem gefundenen Serumglykosidspiegel betont (Risler et al. 1975, Doering und König 1977, Shapiro 1978) .

Zur Verdeutlichung dieses uneinheitlichen Bildes sind in Tabelle 24 auf Seite 82 zu einigen EKG - Befunden die von verschiedenen Autoren bei dem jeweiligen Befund festgestellten mittleren Serumdigoxinspiegel aufgeführt; die deutlich voneinander abweichenden Werte unterstreichen das oben Gesagte.
(Die verwendeten Abkürzungen der Autoren bedeuten :

Doering ≙ Doering et al. 1977 a
Risler ≙ Risler et al 1975
Larbig ≙ Larbig et al 1978
Haasis ≙ Haasis und Larbig 1975 .

Bei Doering, Larbig und Haasis wird der AV - Block 1. Grades als Verlängerung der PQ - Zeit auf über o,22 sec definiert, sonst gilt der Wert von o,2o sec .)

Die aufgeführten Ergebnisse unterstreichen die Tatsache, daß, bei einem Vergleich verschiedener Studien, bei ein und demselben Befund z.T. stark voneinander abweichende Serumdigoxinspiegel ermittelt werden und daß sich diese, beim Betrachten einer Studie, nicht signifikant von den bei anderen Befunden ermittelten Serumdigoxinwerten unterscheiden.

Tabelle 24 Vergleich der von verschiedenen Autoren gefundenen Serumdigoxinspiegel bei verschiedenen EKG - Befunden

Legende : $\bar{x} \pm s$: Mittelwert und Standardabweichung der Serumdigoxinkonzentration

n_{Ges} ;n : Gesamtzahl der in der jeweiligen Studie untersuchten Fälle sowie Zahl der bei einem bestimmten Befund angetroffenen Fälle

Abkürzungen der EKG - Befunde : s. S. 36

Abkürzungen der verwendeten Studien : s. S. 81

Befund	Eigene Ergebnisse			Doering			Risler			Larbig		
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
SINRHYTH	3,5	1,17	125	-	-	-	3,5	1,1o	48	-	-	-
AVKNORH	4,3	1,49	4	3,3	o,89	12	4,2	2,4o	11	3,7	1,21	7
ARRABS	3,7	1,48	41	-	-	-	3,5	o,9o	13	-	-	-
VHTACHY	4,1	o,66	5	2,9	o,94	9	5,1	3,3o	4	3,3	o,oo	1
AVBL 1	3,5	o,93	49	3,3	1,58	3o	3,6	1,5o	26	3,2	o,86	61
AVBL 2WB	4,4	3,o7	6	2,9	1,67	9	3,7	o,8o	1o	4,1	1,91	12
AVBL 2MOB	4,6	o,49	5	4,9	o,oo	1	-	-	-	3,4	1,15	5
BIGEM	3,9	1,66	8	3,5	1,38	18	3,3	o,9o	5	3,4	1,4o	25
LSB	3,2	o,67	19	-	-	-	-	-	-	2,8	o,21	2
n_{Ges}		255			135			76			246	

Tabelle 24 Fortsetzung

Befund	Eigene Ergebnisse			Haasis		
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
SINRHYTH	3,5	1,17	125	- - - - - - -		
AVKNORH	4,3	1,49	4	3,7	1,21	7
ARRABS	3,7	1,48	41	- - - - - - -		
VHTACHY	4,1	o,66	5	4,7	2,14	14
AVBL 1	3,5	o,93	49	3,4	o,57	51
AVBL 2WB	4,4	3,o7	6	4,2	1,91	1o
AVBL 2MOB	4,6	o,49	5	3,3	1,12	5
BIGEM	3,9	1,66	8	3,6	1,51	2o
LSB	3,2	o,67	19	2,8	o,21	2
n_{Ges}			255			194

Ebenso wie die fehlende Korrelation bestimmter Befunde mit bestimmten Serumdigoxinspiegeln ist auch die grundsätzliche Unspezifität der beobachteten Befunde hinsichtlich ihrer Genese (digitalisbedingt oder nicht) mehrfach beschrieben worden.

Dabei wird in der Literatur die Tatsache betont, daß es keine spezifischen Intoxikationszeichen im EKG gibt und grundsätzlich bei einer Intoxikation jede Form von EKG - Veränderung vorkommen kann (Fisch und Knoebel 197o, Fisch 1971, Larbig et al. 1972, Risler et al. 1975, Hennersdorf et al. 1977, Storz 1977, Rietbrock und Alken 1979) .

Zwar sind ventriculäre Extrasystolen sowie atrioventriculäre Überleitungsstörungen (meist PQ - Zeit - Verlängerungen $\hat{=}$ AV - Block 1. Grades) als die häufigsten Befunde bei Digoxinintoxikation beschrieben worden (Scheler et al. 1965, Herrmann 1966, Ciresa und Amor 1969, Fisch und Knoebel 197o, Rios et al. 197o, Manninen et al. 1976, Doering und König 1977, Mäurer 1979, Parashar et al. 1979, Rietbrock und Alken 1979) , doch weisen die genannten Autoren darauf hin, daß diese Phänomene (ebenso wie einige andere,

die in unterschiedlicher Wertung genannt werden) auch bei anderen zugrundeliegenden Erkrankungen als einer Digoxin - intoxikation auftreten können.

Für ein digitalisbedingtes Auftreten eines Befundes spricht dann das klinische Gesamtbild, also etwa das Auftreten weiterer kardialer (ST - Strecken - Senkungen, Kombination verschiedener Störungen ((Ciresa und Amor 1969, Doering et al. 1977 a))) oder extrakardialer Intoxikationszeichen sowie das Verschwinden eines pathologischen Befundes nach Absetzen des Glykosidpräparates (Lehmann et al. 1978, Shapiro 1978) .

Wenn also auch das EKG nicht mit letzter Sicherheit eine Intoxikation beweisen kann, so ist es doch bei Verdacht auf eine Digitalisintoxikation ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, da über 9o % der Intoxikationsfälle EKG - Symptome zeigen und ein Norm - EKG bei manifester Intoxikation demnach kaum anzutreffen ist (Howard et al. 1973, Buffle et al. 1976, Kochsiek et al. 1977) .

Die Bestimmung des Serumglykosidspiegels ist als Ergänzung zur Bestimmung der Höhe der Intoxikation angezeigt, da das EKG hier kein verläßliches Kriterium darstellt.

Bei Schrittmacherpatienten besteht überdies die Möglichkeit, daß ventriculäre Extrasystolen durch den Schrittmacher unterdrückt werden und eine Intoxikation deshalb nicht erkannt wird, so daß die Bestimmung der Serumglykosidkonzentratio hier von besonderer Bedeutung ist (Risler et al. 1974, Haasis und Larbig 1975) .

Die neun Fälle von suizidaler Einnahme von größeren Mengen an Digitalisglykosiden bieten ein zu uneinheitliches Bild, als daß sie gemeinsam analysiert werden könnten.

5 weibliche und 4 männliche Patienten im Alter von 15 bis 68 Jahren hatten einen Suizidversuch mit Digoxin (8 Fälle) oder Digitoxin (1 Fall) unternommen.

Die Patientin, die 7,o mg Digitoxin eingenommen hatte (s. S. 48, Fall 9) , zeigte außer einer atrioventriculären Überleitungsverzögerung und muldenförmig descendierenden ST - Strecken im EKG keinen auffälligen Befund.

Bei den Laborwerten fand sich eine geringfügig übernormale Erhöhung des Kreatinin im Serum.

Der Serumdigitoxinspiegel lag mit 59,4 ng / ml etwa im mittleren Bereich der insgesamt gefundenen Werte.

Die Digoxin - Fälle wiesen bis auf zwei Ausnahmen (Fall 1 und Fall 6) durchweg sehr weit über die Norm erhöhte Serumglykosidkonzentrationen auf und stellten die höchsten im gesamten Patientengut vorkommenden Serumdigoxinspiegel.

Die EKG - und Labor - Befunde der Fälle 1 und 6 weisen auf einen relativ leichten Verlauf mit klinisch nicht allzu schwerwiegenden Veränderungen hin :

Im Fall 1 fand sich, bei einer Serumdigoxinkonzentration von 2,6 ng / ml, ein völlig unauffälliger Laborstatus sowie eine Rechtsverspätung und Innenschichtschädigungszeichen im EKG.

Während der Rechtsschenkelblock nach einer Woche nicht mehr nachweisbar war, was als hinweisend auf die digitalisbedingte Entstehung anzusehen ist (Lehmann et al. 1978, Shapiro 1978) , blieben die Innenschichtalterationen zu diesem Zeitpunkt noch im EKG erkennbar.

Dieser Verlauf bestätigt die These (Ciresa und Amor 1969) , daß Formänderungen (QT - Verkürzung, Innenschichtschädigung) als Zeichen einer Digitalisimprägnation aufzufassen sind, Reizbildungs - oder Reizleitungsstörungen dagegen auf eine Intoxikation hinweisen.

Ähnlich verlief der Fall Nr. 6, in dem bei einem maximalen Serumdigoxinspiegel von 3,13 ng / ml kein auffälliger Laborbefund zu erheben war.

Im EKG zeigten sich anfangs neben einer Sinustachykardie monomorphe Extrasystolen, die nach etwa einer Woche nicht mehr nachweisbar waren, wohingegen zu diesem Zeitpunkt ein Rechtsschenkelblock diagnostiziert wurde.

Mit dem Abklingen der Intoxikation fand sich also statt der Reizbildungs - eine Reizleitungsstörung.

Damit zeigt sich ein Phänomen, das in ähnlicher Weise auch anderweitig zu beobachten ist :

Bei Fall 2 trat am Tage der Intoxikation ein AV - Block 1.

Grades auf; am Tag danach ein AV - Block 2. Grades sowie zusätzlich Extrasystolen.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß sich offenbar zu Beginn einer Intoxikation in manchen Fällen zunächst Reizleitungs -, dann Reizbildungsstörungen manifestieren.

Eine ähnliche Beobachtung machten auch Rösch und Weise (1973) , die bei der Analyse eines Falles von suizidaler Digitalisintoxikation zum gleichen Ergebnis kamen und die Reizleitung empfindlicher als die Reizbildung einstuften.

Betrachtet man die übrigen Fälle von Digoxinintoxikationen mit zum Teil sehr hohen Serumspiegeln, so fällt auf, daß nur in einem Fall mit dem exzessiv hohen Wert von 2o,4 ng / ml Serum der betroffene Patient ad exitum kam.

(Zur Problematik der Todesursachenfeststellung s. S. 64; die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um einen Todesfall auf - grund einer Digitalisintoxikation handelt, ist hier relativ hoch.)

Offenbar waren die anderen Patienten, die allerdings ge - ringere Mengen von Digoxin eingenommen hatten, in der Lage, Serumdigoxinspiegel von doch bis zu 11,6 ng / ml (Fall 5) zu tolerieren.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß im übrigen Patienten - gut von Digitalisintoxikationen Todesfälle bei weitaus ge - ringeren Serumglykosidkonzentrationen auftraten, liegt die Vermutung nahe, daß die Patienten, die einen Suizidversuch unternommen hatten, durch eine gemeinsame Eigenschaft, näm - lich eine geringere Sensibilität gegenüber Digitalis, geschützt sind.

Da es sich hier um Fälle handelt, die aus einem Zustand der Gesundheit heraus einen Suizidversuch unternahmen, muß eine geringere Digitalissensibilität des gesunden, wenigstens herz - gesunden, Menschen diskutiert werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren : Kochsiek et al. (1977) , Heesen und Lahrtz (1975) sowie Storz (1977) berichten von einer geringeren Sensibili - tät des nicht vorgeschädigten Herzens gegenüber Digitalis; Rösch und Weise (1973) halten Digitalis beim Herzgesunden für einen Suizidversuch für nicht geeignet und diskutieren

verschiedene Mechanismen der Wirkungsabschwächung (auf die hier nicht näher eingegangen werden soll) .

Insgesamt zeigen die EKG - Befunde das bei Digitalisin - toxikationen typische Bild des Auftretens verschiedenster Störungen.

Mit einer gewissen Häufung finden sich atrioventriculäre Überleitungsstörungen, die bereits angesprochenen Innenschicht - alterationen, Extrasystolie sowie das Bild des Rechts - schenkelblocks.

Insgesamt finden sich in 5 der 9 Fälle zu irgendeinem Zeitpunkt (im Gegensatz zu allen übrigen Fragestellungen in dieser Studie wurde hier, in geringem Umfang, der Verlauf intraindividuell beobachtet) AV - Blockierungen im EKG; nicht genug, um die von einigen Autoren aufgestellte These, die atrioventriculäre Überleitungsstörung sei die typische Manifestation der Digitalisintoxikation beim Herzgesunden (Gilfrich und Schölmerich 1975, Smith et al. 1978, Gilfrich und Schölmerich 1980), zu stützen.

Ebenfalls ließ sich die Bedeutung des AV - Blockes 1. Gra - des als, wenn auch unspezifisches, häufigstes und Früh - Symptom einer Digitalisintoxikation (Rösch und Weise 1973, Hennersdorf 1976, Doering und König 1977, Kochsiek et al. 1977) an den wenigen hier vorliegenden Fällen nicht sichern.

Wie bei den Interpretationen der EKG - Befunde der übrigen Patienten gilt auch hier, daß die Schwere der Intoxikation (definiert durch die Serumglykosidkonzentration) nicht mit den EKG - Befunden korreliert.

Die Problematik erhöhter Serumkaliumspiegel in Zusammen - hang mit der Digitalisintoxikation bei Suizidversuchen ist bereits an anderer Stelle erörtert worden (s. S. 65) .

Auf den Verlauf der Serumdigoxinkonzentration bei Fall 4 sei noch hingewiesen :

Die Einnahme des Digitalispräparates erfolgte mittags; gegen 18.00 h wurde eine erste, gegen 21.00 h eine zweite Serumspiegelbestimmung durchgeführt, die einen höheren Wert ergab. Dies ist durch die Tatsache zu erklären, daß die Re - sorption von Digoxin in therapeutischen Dosen zwar nach etwa 4 Stunden abgeschlossen ist, dieser Wert aber nach Einnahme hoher Dosen verlängert ist (Gilfrich und Schölmerich 1980) .

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie an einem unausgewählten Kollektiv digitalisintoxikierter Patienten hat sich der Einsatz der elektronischen Datenverarbeitung, speziell des auf medizinisch - statistische Fragen abgestimmten BMDP - Programmes, bei der Bewältigung größerer Datenmengen bewährt.

Die Bearbeitung statistischer Fragestellungen - durch den Wegfall der reinen Rechenarbeit für den Untersucher wesentlich vereinfacht - zeigte jedoch, daß auch bei der Auswertung mit Hilfe einer Datenverarbeitungsanlage noch Möglichkeiten der Fehlinterpretation existieren.

Am Beispiel der Korrelationsberechnungen zwischen einzelnen Laborparametern und dem Serumglykosidspiegel wurde gezeigt, daß die ermittelten Werte, obwohl rechnerisch zweifellos korrekt, nicht ohne Berücksichtigung des Datenmaterials kritiklos angenommen werden durften und einer Überprüfung durch den Untersucher bedurften, um logische Fehler auszuschließen.

Methodisch ist weiterhin die Tatsache von Bedeutung, daß das untersuchte Patientengut retrospektiv ermittelt und in keiner Form selektiert wurde, so daß es sich in einigen Punkten (vorkommende Erkrankungen, Altersverteilung, verwendete Glykosidpräparate) inhomogen darstellte.

Eine mögliche Beeinflussung einzelner Untersuchungsergebnisse durch die ausschließliche Berücksichtigung intoxikierter Patienten konnte nicht ausgeschlossen werden.

Ein großer Teil der in dieser Studie untersuchten Patienten gehörte höheren Lebensaltersstufen an.

Diese Tatsache kann durch eine Verstärkung der Disposition zur Glykosidintoxikation durch verschiedene Vorerkrankungen, vor allem aber durch eine altersabhängig verminderte Nierenfunktion erklärt werden.

Gestützt wird diese These durch die Zahl der im Patientengut diagnostizierten Nierenerkrankungen sowie durch den

Umstand, daß sich bei einer altersgeschichteten Analyse der Laborwerte von Patienten mit Digoxinintoxikation durchweg eine stark verminderte Nierenfunktion nachweisen ließ.

In diesem Zusammenhang erwies sich auch die praktische Brauchbarkeit der von Cockcroft und Gault aufgestellten Formel zur Abschätzung der Kreatininclearance.

Verschiedene andere im Krankengut angetroffene Krankheitsbilder ließen sich zwar pathophysiologisch als mögliche Ursachen einer Digitalisintoxikation heranziehen, doch fehlt der zwingende Beweis der Kausalität.

Eine statistisch nachweisbare Verbindung zwischen stark erhöhten Serumglykosidspiegeln und dem Eintreten von Todesfällen bestand nicht. Es fand sich allerdings bei Patienten, welche unter der, häufig in Verkennung einer Digitalisintoxikation verwendeten, Todesursache " Herz - / Kreislauf - versagen " rubriziert waren, eine signifikante Erhöhung des Serumdigoxinspiegels.

Die aus der Literatur bekannte Beziehung zwischen stark erhöhten Serumkaliumwerten und der Letalität konnte nur bei Einbeziehung der Fälle von Suizidversuch gestützt werden.

Das von den Patienten eingenommene Glykosidpräparat beeinflußte die Höhe der Intoxikation, ausgedrückt durch den Serumglykosidspiegel, nicht in statistisch nachweisbarem Maß.

Die Laborbefunde zeigen, wie erwähnt, durchweg pathologisch veränderte Nierenwerte.

Ein stark erniedrigtes Körpergewicht scheint wenigstens in einer Gruppe von Digoxin - Patienten verdächtig, ein zur Intoxikation disponierender Faktor gewesen zu sein.

Eine direkte Beziehung zwischen einer Hyperkaliämie und dem Serumglykosidspiegel ließ sich wieder nur unter Einbeziehung der Suizidfälle nachweisen, die im gesamten Untersuchungsgut die höchsten Serum - K^+ - Werte aufzuweisen hatten.

Die Analyse eventueller Interaktionen zwischen dem Glykosidpräparat und Diuretika bzw. Antiarrhythmika ergab in der Höhe der gefundenen Serumglykosidspiegel keinen Unterschied; ebenso ließ sich eine Auslösung der Intoxikation durch die genannten Pharmaka nicht sichern.

Die EKG's der Digoxinintoxikationen zeigen ein breites Spektrum von Befunden, wobei sich eine Abhängigkeit des elektrokardiographischen Bildes von der durch die Serum - glykosidkonzentration definierten Schwere der Intoxikation definitiv verneinen läßt.

Atrioventriculäre Überleitungsstörungen und Formänderungen des EKG (QT - Verkürzung, ST - Strecken - Senkung) ließen sich zwar nicht als digitalistypisch einordnen, zeigen aber doch eine gewisse Bedeutung als auf eine Glykosid - intoxikation hinweisende Befunde. Dies wird aus der Literatur bestätigt.

Es muß jedoch betont werden, daß jede durch Digitalis bedingte EKG - Veränderung auch eine andere Ursache haben kann.

Die Untersuchung der Fälle von versuchtem Suizid mit Hilfe herzwirksamer Glykoside erbrachte für Digoxin das Ergebnis, daß sich hier die insgesamt höchsten Serumglykosidspiegel fanden, wobei jedoch berücksichtigt werden muß, daß z.T. sehr große Mengen entsprechender Pharmaka eingenommen worden waren.

Das uneinheitliche Bild der Labor - und EKG - Befunde ist ausführlich diskutiert worden; auffallend war die Feststellung, daß die Intoxikationen teilweise, in Anbetracht der eingenommenen Mengen und der gemessenen Serumspiegel, relativ leicht verliefen, was auf eine geringere Sensibilität des nicht vorgeschädigten Herzens gegenüber Digitalis hinweist.

Für die - relativ wenigen - Digitoxin - Intoxikationen konnte eine Überdosierung als Ursache der Intoxikation wahrscheinlich gemacht werden; die Unabhängigkeit der Digitoxin - Elimination von der Nierenfunktion ist bei der Diskussion der Laborwerte erörtert worden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Beller, G.A., T.W. Smith, W.H. Abelmann, E. Haber und W.B. Hood :
Digitalis Intoxication - A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations
N. Engl. J. Med. 284, 989 - 997 (1971)

Belz, G.G. und R. Erbel :
Relationship between doses, plasma levels and cardiac effects under digitalis treatment
In: Bodem, G., H.J. Dengler (eds.) : International Symposium on Cardiac Glycosides, Bonn 1977; Springer - Verlag, Berlin,Heidelberg,New York 1978; p. 254 - 263

Bismuth, C., G. Motte, J. - P. Prejaville, F. Conso :
L'hyperkaliémie dans l'intoxication digitalique massive
Arch. Mal. Coeur 66, 1537 - 1541 (1973)

Bodem, G. :
Bestimmungsmethoden und klinische Interpretation von Digitalisblutspiegeln
In: Jahrmärker, H. (Hrsg.) : Digitalistherapie - Beiträge zur Pharmakologie und Klinik; Springer - Ver - lag, Berlin,Heidelberg,New York 1975

Bodem, G. und H. - J. Gilfrich :
Digoxinkonzentration im Serum
Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 632 - 633 (1972)

Börger, H.H.
EKG - Information
Steinkopff - Verlag, 2. Auflage, Darmstadt 1978

Brøchner - Mortensen, J., S. Jensen und P. Rødbro :
Delimitation of plasma creatinine concentration values for assessment of relative renal function in adult patients
Scand. J. Urol. Nephrol. 11, 257 - 262 (1977) (a)

Brøchner - Mortensen, J., S. Jensen und P. Rødbro :
Assessment of renal function from plasma creatinine in adult patients
Scand. J. Urol. Nephrol. 11, 263 - 27o (1977) (b)

Bronstein, I.N. und K.A. Semendjajew :
Taschenbuch der Mathematik
Lizenzausgabe Verlag H. Deutsch, 19. Auflage, Thun 198o

Buffle, P.J., A. Chavaz und L. Balant :
Electrocardiogrammes d'intoxication digitalique
Schweiz. Med. Wochenschr. 1o6, 157o - 1571 (1976)

Chung, E.K. :
Digitalis Intoxication
Excerpta Medica Foundation, XI, Amsterdam 1969

Ciresa, M. und H. Amor :
Elektrokardiographische Zeichen der Digitalisüber - dosierung
Med. Klin. 64, 1933 - 1936 (1969)

Cockcroft, D.W. und M.H. Gault :
Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine
Nephron 16, 31 - 41 (1976)

Demers, H.G. :
Digitalisbehandlung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Nieren - und Hochdruckkrankheiten 6, 21 - 25 (1977)

Dixon, W.J. (Series Editor) und M.B. Brown (Editor 1977 Edition) :
BMDP - 77, Biomedical Computer Programs, P - Series
University of California Press, Berkeley,Los Angeles, London 1977

Doering, W. und E. König :
Digitalisintoxikation - Ursachen, Diagnose, Prophylaxe
Dtsch. Med. Wochenschr. 1o2, 579 - 585 (1977)

Doering, W., E. König und W. Sturm :
Digitalisintoxikation - Wertigkeit klinischer und elektrokardiographischer Befunde im Vergleich zur Digoxinkonzentration im Serum
1. Teil : Patienten mit digitalisinduzierten Rhythmusstörungen
Z. Kardiol. 66, 121 - 128 (1977) (a)

2. Teil : Patienten mit klinischen Hinweisen für eine Digitalisintoxikation
Z. Kardiol. 66, 129 - 137 (1977) (b)

Doering, W. und E. König :
Anstieg der Digoxinkonzentration im Serum unter Chinidinmedikation
Med. Klin. 73, 1085 - 1088 (1978)

Doering, W. :
Quinidine - digoxin interaction
N. Engl. J. Med. 301, 400 - 404 (1979)

Erbel, R., R. Kraemer, K. Kleesiek, P. Schweizer, T. Pop und S. Effert :
Suizidale Digitalisintoxikation : Beziehung zwischen der Digitalis - Serumkonzentration und den elektrokardiographischen Befunden
Z. Kardiol. 68, 590 - 598 (1979)

Eschrich, L. :
Digitalis - Veteran in der Therapie
Euromed 19, 774 - 775 (1979)

Fisch, C. und S.B. Knoebel :
Recognition and therapy of digitalis toxicity
Prog. Cardiovasc. Dis. 13, 71 - 96 (1970)

Fisch, C. :
Digitalis Intoxication
J. Am. Med. Ass. 216, 1770 - 1773 (1971)

Flasch, H. :
Die biologische Verfügbarkeit von ß - Acetyl - Digoxin und Digoxin
Klin. Wochenschr. 53, 873 - 877 (1975)

Flasch, H. und C.I. Flasch :
Nebenwirkungshäufigkeit bei digitalisierten Patienten
Ärztliche Forschung 28, 31 - 47 (1981)

Gilfrich, H.J. und P. Schölmerich :
Digitalisintoxikation - Neuere Gesichtspunkte zur Entstehung und Bewertung
Dtsch. Med. Wochenschr. 1oo, 831 - 838 (1975)

Gilfrich, H.J. und P. Schölmerich :
Digitalisintoxikation - Komplikationen und Therapie nach Einnahme extremer Dosen
Klinikarzt 9, 9 (198o)

Grabensee, B. und T. Risler :
Frühzeichen und Therapie der Digitalisintoxikation
Therapiewoche 26, 4812 - 4818 (1976)

Gross, R., W. Kaufmann und H.H. Hilger :
Innere Medizin
Hrsg. H. Herold, Köln 198o

Grosse - Brockhoff, F., K.J. Hengels, W. - P. Fritsch, B. Grabensee und T. - U. Hausamen :
Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion
Dtsch. Med. Wochenschr. 98, 1547 - 1551 (1973)

Grosse - Brockhoff, F. :
Neue Gesichtspunkte zur Digitalistherapie
Therapiewoche 25, 4528 (1975)

Güllner, H. - G., E.B. Stinson, D.C. Harrison und S.M. Kalman :
Correlation of serum concentrations with heart concen - trations of digoxin in human subjects
Circulation 5o, 653 - 655 (1974)

Haasis, R. und D. Larbig :
Serumglykosidkonzentration und Digitalisintoxikation
Dtsch. Med. Wochenschr. 1oo, 1768 - 1773 (1975)

Heesen, H. und H. Lahrtz :
Verlauf und Behandlung von schweren Digitalisintoxi - kationen in suizidaler Absicht
Med. Klin. 7o, 812 - 816 (1975)

Hennersdorf, G. :
Serumglykosid - Konzentration und Digoxin - Intoxikation
Fortschr. Med. 94, 838 - 84o (1976)

Hennersdorf, G., P. Mariß, S. Biermann, H. Haindl und P. Lichtlen :
Zusammenhang digoxinbedingter kardialer Arrhythmien mit dem Serumdigoxinspiegel
Dtsch. Med. Wochenschr. 1o2, 381 - 384 (1977)

Herrmann, G.A. :
Digitoxicity in the aged
Geriatrics 21, 1o9 - 122 (1966)

Howard, D., C.I. Smith, G. Stewart, M. Vadas, D.J. Tiller, W.J. Hensley und J.G. Richards :
A prospective survey of the incidence of cardiac intoxi - cation with digitalis in patients being admitted to hos - pital and correlation with serum digoxin levels
Aust. NZ. J. Med. 3, 279 - 284 (1973)

Huffman, D.H., J.W. Crow, P. Pentikäinen, D.L. Azarnoff :
Association between clinical cardiac status, laboratory parameters, and digoxin usage
Am. Heart J. 91, 28 - 34 (1976)

Jeliffe, R.W. :
An improved method of digoxin therapy
Ann. Intern. Med. 69, 7o3 - 717 (1968)

Kampmann, J., Siersbaek - Nielsen, K., M. Kristensen und J. Mølholm Hansen :
Rapid Evaluation of Creatinine Clearance
Acta Med. Scand. 196, 517 - 52o (1974)

Kochsiek, K., D. Larbig und R. Haasis :
Klinik und Therapie der Digitalisintoxikation
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 99 - 115 (1977)

Koch - Weser, J. :
Drug interactions in cardiovascular therapy
Am. Heart J. 9o, 93 - 116 (1975)

Köhler, E. und K. Greeff :
Der Einfluß des Blut - pH auf die Toxicität herzwirk - samer Glykoside
Res. Exp. Med. 159, 65 - 74 (1972)

Kokenge, F., S. Jost und K. - D. Kolenda :
Vergleichende Untersuchung über die Serumspiegel von Digoxin und Digitoxin bei eingeschränkter Nierenfunktion
Therapiewoche 28, 1o32 - 1o36 (1978)

Kolenda, K. - D. :
Neuere Aspekte der Pharmakokinetik und Arzneimittel - interaktionen der Digitalisglykoside
Med. Klin. 71, 1313 - 132o (1976)

Koup, J.R., W.J. Jusko, C.M. Elwood und R.K. Kohli :
Digoxin pharmacokinetics : Role of renal failure in dosage regimen design
Clin. Pharmacol. Ther. 18, 9 - 21 (1975)

Kraatz, G. und K. Ratzmann :
Serumkreatinin und endogene Kreatininclearance
Z. Inn. Med. 3o, 546 - 549 (1975)

Kramer, P. :
Digitalis pharmacokinetics and therapy with respect to impaired renal function
Klin. Wochenschr. 55, 1 - 11 (1977)

Krebs, R. :
Klinische Pharmakologie der Herzglykoside
Perimed - Verlagsgesellschaft, Erlangen 198o

Kreyszig, E. :
Statistische Methoden und ihre Anwendungen
Vandenhoeck & Ruprecht, 5. Auflage, Göttingen 1975

Kübler, W. :
Serum - Kreatinin - Bestimmung vor Digitalisierung
Dtsch. Med. Wochenschr. 103, 1393 - 1394 (1978)

Larbig, D., K. Kochsiek und Ch. Schrader :
Klinische Aspekte der radioimmunchemischen Bestimmung der Serum - Digoxin - Konzentration
Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 139 - 145 (1972)

Larbig, D. und R. Haasis :
Serumglykosidkonzentrationen von Patienten in höherem Lebensalter unter Dauertherapie mit Digoxin und Digoxin - derivaten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 1635 - 1637 (1977)

Larbig, D., R. Haasis und K. Kochsiek :
Die Glykosidkonzentration und ihre klinische Bedeutung
Forum cardiologicum Bd. 15, Boehringer Mannheim GmbH 1978

Lehmann, H. - U., E. Witt, L. Temmen und H. Hochrein :
Lebensbedrohliche Digitalisintoxikationen mit und ohne saluretische Zusatztherapie
Dtsch. Med. Wochenschr. 103, 1566 - 1571 (1978)

Mäurer, W. :
Unerwünschte Arzneiwirkungen von Digitalis
Therapiewoche 29, 4647 - 4652 (1979)

Manninen, V., P. Reissell und E. Paukkala :
Transient cardiac arrhythmias after single daily main - tenance doses of digoxin
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 266 - 268 (1976)

Ohnhaus, E.E., P. Spring und L. Dettli :
Eliminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz
Dtsch. Med. Wochenschr. 99, 1797 - 1803 (1974)

Ohnhaus, E.E. :
Dosierung von Digitalisglykosiden und Betablockern bei Niereninsuffizienz
Med. Klin. 71, 1867 - 1872 (1976)

Ohnhaus, E.E. :
Bioavailability of digoxin in renal insufficiency and heart failure
In: Bodem, G., H.J. Dengler (eds.) : International Symposium on Cardiac Glycosides, Bonn 1977; Springer - Verlag, Berlin,Heidelberg,New York 1978; p. 181 - 185

Parashar, S., R.P. de Meneres, N.G.K. Sharma und S.K. Tikare :
Digitalis intoxication (A prospective clinical study)
The Clinician 43, 69 (1979)

Peters, U., T. - U. Hausamen und F. Grosse - Brockhoff :
Therapie mit Digitoxin unter Kontrolle des Serum - Digitoxinspiegels
Dtsch. Med. Wochenschr. 99, 17o1 - 17o7 (1974)

Peters, U., W.P. Fritsch, B. Grabensee, T. - U. Hausamen und F. Grosse - Brockhoff :
Digitoxinspiegel bei terminaler Niereninsuffizienz
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1532 - 1535 (1976)

Peters, U., B. Grabensee, T. - U. Hausamen, W.P. Fritsch und F. Grosse - Brockhoff :
Pharmakokinetik von Digitoxin bei chronischer Nieren - insuffizienz
Dtsch. Med. Wochenschr. 1o2, 1o9 - 115 (1977)

Peters, U. :
Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digitoxin und Digoxin bei chronischer Nieren - und Lebererkrankung
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1978

Rasmussen, K., J. Jervell, L. Storstein und K. Gjerdrum :
Digitoxin kinetics in patients with impaired renal function
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 6 - 14 (1972)

Rick, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie
Springer - Verlag, 5. Auflage, Berlin,Heidelberg,
New York 1977

Rietbrock, N. und R. - G. Alken :
Digitalisintoxikation - Klinik, Therapie und Prophy - laxe
Musik und Medizin 12 / 1979, 7

Rios, J.C., C.A. Dzioh und N.A. Ali :
Digitalis - induced arrhythmias - Recognition and management
Cardiovasc. Clin. 2, 261 - 279 (197o)

Risler, T., B. Grabensee, T. - U. Hausamen, E. Schröder und F. Grosse - Brockhoff :
Digoxin - Clearance bei Nierengesunden und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Verh.Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 4o, 3o6 - 3o8 (1974)

Risler, T., B. Grabensee und F. Grosse - Brockhoff :
EKG - Veränderungen und Digoxin - Serumkonzentration bei Digitalisintoxikationen
Dtsch. Med. Wochenschr. 1oo, 821 - 825 (1975)

Risler, T., U. Peters, B. Grabensee und L. Seipel :
Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin und Digoxin beim Menschen
Dtsch. Med. Wochenschr. 1o4, 1523 - 1526 (1979)

Risler, T., U. Peters, B. Grabensee und L. Seipel :
Quinidine - digoxin interaction
N. Engl. J. Med. 3o2, 175 (198o)

Rösch, D. und H.J. Weise :
Elektrokardiographisches Bild der suizidalen Digitalis - vergiftung beim Herzgesunden
Med. Klin. 68, 13oo - 13o3 (1973)

Ruiz - Torres, A. und H. Burmeister :
Stoffwechsel und Kinetik von ß - Acetyldigoxin
Klin. Wochenschr. 5o, 191 - 195 (1972)

Schnitger, F. :
Digitoxin hat auch seine Vorteile
Selecta 2o, 2343 - 2346 (1978)

Scheler, F., W. Wigger, D. Höffler und E. Quellhorst :
Steigerung der Digitalistoxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion
Dtsch. Med. Wochenschr. 9o, 1614 - 162o (1965)

Schirmeister, J., H. Willmann und K. Kiefer :
Plasmakreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion
Dtsch. Med. Wochenschr. 89, 1o18 - 1o23 (1964) (a)

Schirmeister, J., H. Willmann, K. Kiefer und W. Hallauer :
Für und wider die Brauchbarkeit der endogenen Kreatinin - clearance in der funktionellen Nierendiagnostik
Dtsch. Med. Wochenschr. 89, 164o - 1647 (1964) (b)

Shapiro, W. :
Correlative studies of Serum Digitalis Levels and the arrhythmias of digitalis intoxication
Am. J. Cardiol. 41, 852 - 859 (1978)

Singh, R.B., A.N. Rai, K.P. Dube, D.K. Srivastav, P.N. Somani und B.C. Katiyar :
Radioimmunoassay of serum digoxin in relation to digoxin intoxication
Br. Heart J. 37, 619 - 623 (1975)

Smith, T.W., L.H. Green und G.D. Curfman :
Clinical interpretation of serum concentrations of cardiac glycosides
In: Bodem, G., H.J. Dengler (eds.) : International Symposium on Cardiac Glycosides, Bonn 1977; Springer - Verlag, Berlin,Heidelberg,New York 1978; p. 226 - 238

Solomon, H. und W.B. Abrams :
Interactions between digitoxin and other drugs in man
Am. Heart J. 83, 277 - 28o (1972)

Storstein, L. :
Studies on Digitalis II. The influence of impaired renal function on the renal excretion of digitoxin and its cardioactive metabolites
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 25 - 34 (1974)

Storz, H. :
Digitalisüberdosierung unter quantitativem Aspekt
Med. Klin. 72, 329 - 336 (1977)

Tammaro, A.E., O. Bonaccorso, P. Gemmellaro, S. Moncini und V. Noto :
Considerazione di alcuni dati ematochimici per l'inquadramento funzionale del rene senile
Minerva Med. 69, 1281 - 1286 (1978)

Vöhringer, H. - F., J. Kuhlmann und N. Rietbrock :
Der Einfluß von Antacida auf die Plasmakonzentration von Digoxin beim Menschen
Dtsch. Med. Wochenschr. 1o1, 1o6 - 1o8 (1976)

Wambach, G., A. Helber, F. Saborowski, G. Bönner und W. Kaufmann :
Zur Genese der Elektrolytstörungen nach schweren Digitalisintoxikationen
Herz / Kreislauf 11, 24 - 27 (1979)

Wirth, K.E. :
Wechselwirkungen von Digitoxin mit anderen Pharmaka
In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.) : Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz; Sym - posium, Frankfurt / Main 1978; F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1979, 22o - 23o

Zilly, W., P. Frank, E. Richter und N. Rietbrock :
Die Elimination von Digitoxin bei Leberkrankheiten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1663 - 1666 (1976)

Lebenslauf

Am 3. Februar 1958 wurde ich als Sohn des Dipl. - Ing. Ludwig Ozdoba und seiner Frau Florentine, geb. Wojtasik, in Recklinghausen geboren.

Von 1964 bis 1967 besuchte ich in Herne, wohin die Familie inzwischen verzogen war, die Städtische Kath. Volksschule V; ab 1967 das Pestalozzi - Gymnasium in Herne.

Dort legte ich im Mai 1976 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1976 / 77 immatrikulierte ich mich an der Ruhr - Universität Bochum und begann das Studium der Medizin.

Nach dem Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1978 wechselte ich zum Wintersemester 1978 / 79 an die Universität Düsseldorf und immatrikulierte mich dort an der Medizinischen Fakultät für das Klinische Studium.

Nach Ablegen der zweiten Ärztlichen Prüfung absol - vierte ich das " Praktische Jahr " in den Städtischen Krankenanstalten in Krefeld (April 1982 bis März 1983) .

Am 25. April 1983 bestand ich die Dritte Ärztliche Prüfung.

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. B. Grabensee danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Dr.rer.nat. H. J. Trampisch vom Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr.med. H. J. Jesdinsky) danke ich für die Einführung in die elektronische Datenverarbeitung und seine Ratschläge und Hinweise zu statistischen Problemen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. - Doz. Dr.med. T. Risler (Medizinische Klinik A der Universität Düsseldorf; Direktor: Prof. Dr. W. Schneider) für viele wertvolle Anregungen und die Betreuung dieser Arbeit.